

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 30 juin 2015

par

Adrien RAHOU

Né le 24 décembre 1989

**Validation externe du modèle fullPIERS
chez les patientes prééclamptiques de la
maternité de Port Royal ayant accouché en
2012 ou 2013**

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Pr. TSATSARIS Vassilis

Port Royal, PU-PH Responsable de l'unité de
médecine fœtale

JURY :

TSATSARIS Vassilis

CHANTRY Anne

CHUILON Anne-Lise

SIBONY Olivier

Port Royal, PU-PH

Baudelocque, sage-femme enseignante, épidémiologiste

Baudelocque, sage-femme enseignante

Robert Debré, Dr. en Gynécologie Obstétrique

2015PA05MA22

Remerciements

Je tiens à remercier en premier le Professeur Vassilis Tsatsaris pour son soutien, ses encouragements et la confiance qu'il m'a accordé.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis pour m'avoir supporté alors que ce mémoire, je dois l'avouer, fut source de beaucoup de stress.

Je remercie également mon école de sage-femme, Baudelocque, et l'ensemble de son personnel pour les conseils précieux qu'ils ont pu me prodiguer.

Enfin et surtout je remercie Marion, ma copine, pour sa sagesse, son appui et sa patience.

Table des matières

Hypothèses et Objectifs d'étude	10
1.1 <i>Hypothèses d'étude : un modèle transposable à notre pratique avec la même performance</i>	10
1.1.1 Equation du modèle fullPIERS conservée	10
1.1.2 Performance identique à celle du modèle	10
1.1.3 Intérêt clinique du modèle	11
1.2 <i>Objectifs d'étude</i>	11
1.2.1 Comparer les caractéristiques des femmes incluses	11
1.2.2 Evaluer la performance du modèle fullPIERS dans notre population d'étude pour estimer son utilité clinique	11
L'étude PIERS	12
1.3 <i>Type d'étude, déroulement et population cible</i>	12
1.3.1 Type d'étude	12
1.3.2 Déroulement de l'étude	12
1.3.3 Population d'étude	13
1.3.3.1 Critères d'inclusion	13
1.3.3.2 Critères d'exclusion	14
1.4 <i>Variables étudiées</i>	14
1.4.1 Variables descriptives : caractérisation de notre population cible	14
1.4.1.1 Caractéristiques générales descriptives de notre échantillon d'étude ...	15
1.4.1.2 Variables mesurables descriptives de notre échantillon d'étude	16
1.4.1.3 Prise en charge thérapeutique	19
1.4.1.4 Issues obstétricales	19
1.4.2 Critères de jugement : variables utiles pour le calcul du PIERS	21
1.4.2.1 Variables nécessaires pour le calcul du score PIERS	21
1.4.2.2 Complications graves de la prééclampsie considérées dans le modèle fullPIERS	22
1.4.2.3 Calcul du score PIERS	27
1.5 <i>Stratégie d'analyse</i>	27
1.5.1 Comparer les caractéristiques de notre échantillon d'étude	27
1.5.2 Estimer la performance du modèle fullPIERS dans notre échantillon d'étude pour évaluer son utilité clinique	28
Description générale de la population d'étude	29
2.1 <i>Nombre de patientes incluses</i>	29
2.1.1 Diagramme de flux	29
2.1.2 Dossiers introuvables	30
2.2 <i>Caractéristiques de notre échantillon d'étude</i>	32

2.2.1 Comparaison des caractéristiques des femmes prééclamptiques.....	32
2.2.1.1 Caractéristiques démographiques	32
2.2.1.2 Mesures cliniques et biologiques.....	33
2.2.1.3 Prise en charge	33
2.2.1.4 Issue de la grossesse	34
2.2.2 Comparaison des complications de la prééclampsie	36
2.2.2.1 Taux de complications	36
2.2.2.2 Comparaison détaillée des complications	37
2.2.2.3 Conclusions sur la comparaison des deux populations d'étude	39
2.3 Performances comparées du modèle fullPIERS	40
2.3.1 Courbe ROC et interprétation	40
2.3.2 Valeur seuil optimale du score PIERS	41
2.3.2.1 Valeur seuil optimale du score PIERS en comprenant le syndrome HELLP.....	41
2.3.2.2 Valeur seuil du score PIERS en ne comprenant pas le syndrome HELLP... ..	42
2.3.2.3 Conclusions sur la performance du modèle fullPIERS dans notre population d'étude	43
Principaux résultats et discussion de ceux-ci	44
3.1 Principaux résultats.....	44
3.2 Discussion des résultats	45
3.2.1 Comparaison des caractéristiques des femmes prééclamptiques.....	45
3.2.1.1 L'âge gestationnel d'éligibilité	45
3.2.1.2 Terme de la grossesse.....	45
3.2.1.2 Etat néonatal	46
3.2.1.3 Mesures cliniques et biologiques	47
3.2.2 Comparaison des complications des femmes prééclamptiques	47
3.2.2.1 Taux de complications	47
3.2.2.2 Les complications les plus fréquentes sont hématologiques.....	48
3.2.2.3 Le syndrome HELLP	49
3.2.3. Performance du modèle fullPIERS dans notre population	49
3.2.4 Performance du modèle fullPIERS et autres pistes de recherche dans la littérature ..	51
3.3 Points forts et limites et biais de notre étude.....	53
3.3.1 Points forts de notre étude	53
3.3.2 Limites et biais de notre étude.....	53
3.3.2.1 Limites et complexité de notre étude	53
3.3.2.2 Biais de notre étude	55
3.3.2.3 Validité externe et interne de nos résultats	57
3.4 Implications et perspectives	57

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de notre population cible	35
Tableau 2. Incidence des complications graves de la prééclampsie de notre population cible	38
Tableau 3. Score PIERS, détermination d'un seuil cliniquement utile	41
Tableau 4. Rappel des âges d'éligibilité en l'absence ou en présence de complications dans les deux études	45
Tableau 5. Rappel des poids de naissances en l'absence ou en présence de complications dans les deux études.....	46
Tableau 6. Rappel des taux de complications à 48 heures, à 7 jours et à tout moment dans les deux études	48

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de flux des dossiers de l'étude PIERS	31
Figure 2. Analyse par courbe ROC de la performance du score PIERS avec syndrome HELLP (AUC = 0,765)	40
Figure 3. Analyse par courbe ROC de la performance du score PIERS sans syndrome HELLP (AUC = 0,749)	43
Figure 4. Sensibilité et Spécificité du test PIERS dans notre population en fonction du score seuil	50

Liste des annexes

Annexe I : Grille de recueil	64
Annexe II : Site Web du modèle fullPIERS	2
Annexe III : Caractéristiques de la population de l'étude princeps.....	3
Annexe IV : Complications de la prééclampsie survenues chez les patientes de l'étude princeps.....	4

Lexique

- ASAT : Aspartate aminotransférase.
- AUC : Area Under the Curve (Aire sous la Courbe)
- AVC : Accident vasculaire cérébral.
- FN : faux négatifs
- FP : Faux positifs
- HELLP : *Hemolysis* (hémolyse), *Elevated Liver enzymes* (augmentation des enzymes hépatiques), *Low Platelet count* (numération plaquettaire faible).
- HRP : Hématome Rétro-Placentaire
- HTA : Hypertension artérielle.
- J : Jours
- JA : Jours d'aménorrhée
- OAP : Œdème Aiguë du Poumon
- PAG : Petit pour l'Âge Gestationnel
- PAS/PAD/PAM : Pression artérielle respectivement systolique, diastolique et moyenne.
- PIERS : Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- ROC : Receiver Operating Characteristic (caractéristiques de fonctionnement du récepteur)
- S : Semaines
- SA : Semaines d'aménorrhée, nombre de semaines pleines et de jours pleins qui se sont écoulés depuis le premier jour des dernières règles de la patiente.
- TP : Taux de prothrombine.
- VN : Vrai négatif
- VP : Vrai positif
- VPN : valeur prédictive négative
- VPP : valeur prédictive positive

Introduction

La prééclampsie est une pathologie fréquente de la grossesse associée à une morbi-mortalité maternelle et fœtale élevée. Elle se définit par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg), prise au repos, à au moins deux reprises, et d'une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg par 24 heures après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et avant le 42^{ème} jour du post-partum.

On estime que mondialement, la prééclampsie complique 3 à 5 % des grossesses. En France, ce syndrome est retrouvé dans 1 à 3 % des grossesses de patientes nullipares et dans 0,5 à 1,5 % des grossesses des patientes multipares (1). Ainsi, chaque année, environ 15 000 patientes de nos maternités sont atteintes par ce syndrome et, dans 10% des cas, des complications graves au premier rang desquelles l'éclampsie mais aussi l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance rénale maternelle, le décollement placentaire ou le syndrome HELLP surviennent et mettent en jeu, à court terme, le pronostic vital de la mère et de son fœtus. Ce syndrome reste de surcroît la troisième cause de décès maternel dans notre pays (environ 20 décès par an) et 60 % d'entre eux ont été jugés potentiellement évitables (2). Cette pathologie est également une cause importante de retard de croissance intra-utérin, de souffrance fœtale aiguë ou chronique voire de mort fœtale in utero et est responsable d'un tiers des naissances avant 32 SA car l'unique traitement curatif de la prééclampsie est l'extraction du fœtus et de son placenta et ce, que le fœtus soit viable ou non.

Cependant, une attitude conservatrice peut parfois permettre, dans les formes sévères entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, de différer l'arrêt de la grossesse de 1 à 2 semaines et d'améliorer ainsi le pronostic néonatal. Le risque de complications maternelles graves impose dans ce cas une surveillance étroite et l'arrêt de la grossesse au moindre signe de gravité maternel et/ou fœtal.

Les facteurs de risques de complications d'une grossesse par ce syndrome ont clairement été identifiés. Nous savons notamment qu'une femme nullipare à trois fois

plus de risques de développer une prééclampsie qu'une femme multipare et que les patientes prééclampsiques sont deux fois plus souvent nullipares que les femmes non prééclampsiques et ce, à cause du conflit immunologique mère-fœtus qui se réduit avec les grossesses successives faisant intervenir le même partenaire (3).

De même, les femmes qui ont développé une prééclampsie au cours d'une première grossesse ont un risque de prééclampsie multiplié par sept au cours d'une seconde grossesse et l'incidence de la maladie est triplée en cas de grossesse multiple (3). Nous savons aussi que les femmes de plus de 40 ans ont un risque de prééclampsie quasiment doublé par rapport aux femmes plus jeunes, et qu'un indice de masse corporelle supérieur à 35 double également ce risque.

Enfin, plusieurs pathologies maternelles, au premier rang desquelles on trouve le diabète insulino-dépendant et l'hypertension artérielle chronique, mais aussi les pathologies rénales, l'obésité et l'hypercoagulabilité, favorisent le développement d'une prééclampsie (3).

Un antécédent familial de prééclampsie au premier degré triplerait le risque de voir survenir cette pathologie et un antécédent dans la famille du conjoint augmente également ce risque. Ainsi, certains facteurs génétiques actuellement à l'étude, tel que STOX1, sont à l'œuvre dans cette pathologie dont l'origine est probablement multigénique (4).

De même, de nombreuses études très récentes ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome. Une dysfonction placentaire due, le plus souvent, à un défaut d'invasion trophoblastique des artères utérines spiralées, provoquerait une activation, voire une lésion, de l'endothélium maternel (1).

Des facteurs anti-angiogéniques tel que sFlt1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) et sEnd (Soluble endoglin), formes solubles respectives des récepteurs du VEGF et de PlGF pour sFlt1 et des TGF- β pour sEnd, joueraient un rôle important dans ce mécanisme (5). Allant plus loin dans cette exploration de la prééclampsie, certains chercheurs ont montré que l'induction par TNF- α de l'autoanticorps agoniste du récepteur à l'angiotensine (AT1-AA) augmente l'endogline soluble et le sFlt1 ce qui induit une angiogenèse placentaire dysfonctionnelle d'où pourrait résulter la prééclampsie (6).

Enfin, la composante immunologique de la prééclampsie a poussé une autre équipe à émettre l'hypothèse qu'un relargage placentaire excessif d'un signal immunologique (le signal P s'apparentant au signal 2) provoquerait une réponse immunitaire excessive

par induction de l'immunité innée maternelle. Ce phénomène serait ainsi responsable d'une inflammation vasculaire générale endommageant les cellules endothéliales maternelles donc de la prééclampsie elle-même, état d'inflammation systémique exagéré lors de la grossesse (7).

La meilleure compréhension des mécanismes physiologiques de la maladie, depuis ces dernières années, nous permet donc d'espérer le développement de marqueurs prédictifs, tel que le ratio Flt1/PlGF sur lequel nous reviendrons, ou de nouveaux traitements préventifs dans les années à venir (8). Ceci nous permettrait de réduire les complications associées à la prééclampsie et ainsi d'atteindre partiellement un des objectifs du millénaire pour le développement édité par l'OMS en 2013 (Objectif 5).

Cependant, cette recherche expérimentale et clinique intensive n'a su pour l'instant ni limiter l'incidence, ni fournir de test de dépistage précoce fiable de la pré-éclampsie d'utilisation courante. De même, aucune thérapeutique préventive n'a fait preuve de son efficacité.

Gardant à l'esprit qu'une prise en charge optimale de la grossesse permettrait d'éviter le plus souvent les complications graves, il apparaît important de pouvoir identifier parmi les femmes prééclamptiques celles à risque de complications périnatales. L'évaluation actuelle des risques encourus n'est pas toujours fiable, et ce, que ce soit dans le cadre d'une prise en charge expectative comme dans le cadre d'un déclenchement du travail. En effet, cette évaluation et la conduite à tenir associée sont des avis collégiaux d'expert fréquemment délivrés lors d'un staff et dont la fiabilité, faute d'outil pertinents, n'est pas optimale. Un tel outil, qui permettrait une stratification du risque maternel en temps réel, est nécessaire pour l'amélioration des prises en charge proposées. Être capable de prédire les complications maternelles dans un intervalle restreint après l'admission, faute de ne pouvoir aujourd'hui prédire la survenue de ce syndrome, serait un avantage considérable pour guider les conduites à tenir et notamment faire le choix de l'expectative de façon éclairée.

L'équipe canadienne du Professeur P. Von Dadelszen a ainsi développé et validé, en interne, en 2011, un modèle efficient de prédiction des complications maternelles : le modèle fullPIERS (Pre- eclampsia Integrated Estimate of RiSk), au cours d'une étude

prospective multicentrique dont la population cible était les femmes ayant développé une prééclampsie au cours de leur grossesse au sein de maternités de type 3 de centre hospitalo-universitaires au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Australie et au Royaume-Uni. Les protocoles de prise en charge de ces centres faisaient tous mention d'une prise en charge expectative en cas de survenue d'une prééclampsie à distance du terme. 2023 femmes ont été incluses dans cette étude et les variables cliniques et biologiques recueillies chez celles-ci ont permis d'établir une liste précise des données systématiquement disponibles dans leurs dossiers obstétricaux dans les 48 heures après leur hospitalisation pour prééclampsie. A partir de ces variables, un modèle algorithmique, l'équation finale du modèle fullPIERS, a été établi puis sa performance en termes de prédiction des complications a été testée. Le modèle fullPIERS a permis de stratifier avec succès les femmes à risque modéré de complications graves parmi la liste retenue et de pouvoir cibler les situations à haut risque. En pratique, le calcul du PIERS par le modèle fullPIERS est un calcul continu quotidien qui permet d'estimer le risque de survenue d'une complication grave et de proposer une conduite à tenir adaptée à chaque situation telle que l'expectative voire un suivi ambulatoire pour des femmes à risque modéré de complications ou une hospitalisation sous haute surveillance pour des femmes présentant un risque plus sévère.

Le modèle fullPIERS permet donc à partir de plusieurs critères gestationnels et biologiques systématiquement relevés dans les 48 heures après une hospitalisation, d'identifier les femmes prééclampsiques à risques de complications graves parmi toutes celles souffrant de ce syndrome (9). Ainsi, son utilisation dans nos maternités françaises de type 3 nous permettrait d'affiner au mieux notre prise en charge des femmes prééclampsiques.

L'objet de ce mémoire est donc de proposer une première validation externe de cet algorithme en évaluant les résultats obtenus dans la maternité de Port Royal, une maternité de type 3 française (Paris 14^{ème}), afin de permettre d'envisager son intégration dans la surveillance des grossesses compliquées de prééclampsie.

Le modèle fullPIERS et ses performances sont-ils transposables aux pratiques d'autres maternités notamment françaises et sa mise en place en pratique clinique

peut-elle améliorer la prise en charge des femmes enceintes pré-éclamptiques de cette maternité ?

Première partie

Matériels et Méthodes

Hypothèses et Objectifs d'étude

1.1 Hypothèses d'étude : un modèle transposable à notre pratique avec la même performance

1.1.1 Equation du modèle fullPIERS conservée

Afin de tester notre problématique nous avons décidé d'émettre plusieurs hypothèses. Notre première hypothèse était que le modèle fullPIERS était transposable aux pratiques françaises sans aucun ajustement mathématique. Ainsi l'équation retenue par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen fut utilisable dans nos maternités pour prévoir les complications maternelles potentielles de la prééclampsie sans être modifiée. En effet, cette hypothèse s'appuyait sur l'idée que la population cible de l'étude dont nous nous sommes inspiré, composée de femmes hospitalisées en maternité de type 3 dans des centres hospitalo-universitaire au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Australie et au Royaume-Uni était comparable à la nôtre car elle provient de pays de niveau de vie similaire.

1.1.2 Performance identique à celle du modèle

Ensuite, nous pensions que la performance du modèle fullPIERS était la même dans la population française que dans la population d'étude de l'équipe canadienne. Encore une fois les populations cibles étaient comparables sur le plan médical et sur le plan de leur accès aux soins donc il était logique de penser que la performance de ce modèle pouvait être retrouvée dans notre population.

1.1.3 Intérêt clinique du modèle

Nous avons déduit de ces deux premières hypothèses une troisième ; en effet, si le modèle fullPIERS était transposable aux pratiques françaises et si sa performance était conservée dans notre population nous pensions que sa mise en place en pratique clinique aurait pu améliorer la prise en charge des femmes enceintes prééclamptiques. Afin d'évaluer ces trois hypothèses nous avons établis deux objectifs d'étude.

1.2 Objectifs d'étude

1.2.1 Comparer les caractéristiques des femmes incluses

Afin de comparer la population cible de l'étude dont nous nous sommes inspirés et notre propre population cible nous avons souhaité comparer un à un les différents items des caractéristiques médicales retenues par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen pour qualifier les femmes incluses dans leur étude avec ceux de notre propre population de femmes prééclamptiques. Nous avons donc relevé chacun de ces items dans les dossiers des femmes incluses dans notre étude.

1.2.2 Evaluer la performance du modèle fullPIERS dans notre population d'étude pour estimer son utilité clinique

Pour estimer la performance du modèle fullPIERS dans notre population de femmes prééclamptiques nous avons recueilli les données nécessaires au calcul du PIERS, reflet du risque estimé de complications de la prééclampsie, par l'équation du modèle fullPIERS, et nous avons confronté ce score à la survenue ou non de complications de la prééclampsie. L'objectif était alors d'estimer la sensibilité et la spécificité du risque désigné par le calcul du score PIERS. Ce modèle était-il apte, dans l'intervalle d'une semaine avant leur survenue, à prédire toutes les complications graves de la prééclampsie parmi celles retenues ? Si oui pouvait-il être utilisé pour désigner d'une part des patientes à risque modéré de complications graves dans la semaine qui suivait le calcul du score PIERS du modèle fullPIERS auxquelles nous aurions pu proposer un suivi ambulatoire, et, d'autre part, des patientes à haut risque de complications graves, pour lesquelles une attitude expectative était inenvisageable ?

L'étude PIERS

1.3 Type d'étude, déroulement et population cible

1.3.1 Type d'étude

L'étude PIERS, ayant pour vocation d'établir une validation externe du modèle fullPIERS, était une étude unicentrique, rétrospective, concernant la maternité de Port Royal de l'Hôpital Cochin (Paris 14^{ème} arrondissement) durant les années 2012 et 2013. Une étude rétrospective nous permettait en effet de rechercher les caractéristiques maternelles d'intérêt, les données nécessaires au calcul du score PIERS et les complications maternelles graves retenues.

1.3.2 Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée de septembre 2014 à mai 2015 et portait sur les dossiers des femmes ayant accouché au cours des années 2012 ou 2013 car le codage des dossiers sur DIAMM (système de codage de dossiers utilisé par de nombreuses maternités françaises) fut optimisé à partir de l'année 2012. De plus, l'année 2011 fut celle de la fusion entre les maternités Saint Vincent de Paul et Port Royal. Ainsi les dossiers précédant l'année 2012 ne sont pas archivés dans la nouvelle maternité Port Royal et il nous a été difficile de les acquérir. Cependant, réaliser une étude sur des dossiers récents était nécessaire car la prise en charge de la prééclampsie ne cesse d'évoluer. De surcroît, le nombre de dossiers envisagé initialement (environ 250) correspondait au nombre de dossiers que la durée de celle-ci nous permettait d'exploiter.

1.3.3 Population d'étude

1.3.3.1 Critères d'inclusion

Les femmes incluses dans l'étude étaient hospitalisées pour prééclampsie ou avaient développé ce syndrome au cours d'une hospitalisation à la maternité de Port Royal et avaient accouché en 2012 ou 2013. La définition de la prééclampsie retenue était la suivante :

- ✓ SOIT Une *Hypertension artérielle* définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg (au moins une mesure à deux reprises à 4 heures d'intervalles et ce après 20 semaines d'aménorrhée) ASSOCIÉE À Une *Protéinurie* supérieure ou égale à 2 + (« croix ») sur bandelette urinaire et/ou supérieure ou égale à 300 mg par 24 heures.
- ✓ SOIT Une *Prééclampsie surajoutée* i.e.
 - une *Hypertension artérielle* préexistante à la grossesse.
 - ASSOCIÉE À une *Protéinurie* de survenue gestationnelle.
- ✓ SOIT Un syndrome *HELLP* (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) défini de façon purement biologique par l'association d'un taux de plaquettes inférieur à 100 000 par mm³, d'une cytolyse hépatique avec des ASAT (Aspartate Aminotransférase) supérieures à 70 UI par litre et d'une hémolyse diagnostiquée par une bilirubinémie totale supérieure à 12 mg par litre ou par un taux de LDH supérieur à 600 UI par litre avec la présence de schizocytes (10).

ASSOCIÉ OU NON À

- une *Hypertension artérielle* telle que définie ci-dessus.
- une *Protéinurie* telle que définie ci-dessus.

La première partie de cette définition est conforme à celle que les praticiens de la maternité de Port Royal utilisent. Elle est également conforme à la définition usuelle

de la prééclampsie retenue dans la plupart des maternités françaises car elle est validée par la Haute Autorité de Santé (11).

Remarquons que les femmes présentant une grossesse gémellaire ou triple étaient retenues dans l'étude. Cependant il est à souligner que, comme nous le verrons dans les résultats, nous n'exploiterons pas le poids de naissance des nouveaux nés issus de ces grossesses. Remarquons également que les femmes transférées à la maternité de Port Royal déjà en situation d'hypertension artérielle chronique, de prééclampsie ou de syndrome HELLP ont également été incluses même si un traitement de ces pathologies avait déjà été mis en place dans leur maternité d'origine.

1.3.3.2 Critères d'exclusion

Nous avons respecté les critères d'exclusion de l'étude princeps conduite par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen et avons ainsi également exclu de notre étude :

- ✓ Les femmes prééclamptiques en travail spontané lors de leur première hospitalisation pendant la grossesse étudiée même si le diagnostic de prééclampsie avait été posé avant l'accouchement.
- ✓ Les femmes pour lesquelles était survenu une complication de la prééclampsie parmi celles retenues avant que les données du recueil effectué n'aient été enregistrées dans leur dossier.

1.4 Variables étudiées

1.4.1 Variables descriptives : caractérisation de notre population cible

Toutes les femmes ayant été incluses respectent les critères d'inclusion précités. Elles ont donc été hospitalisées pour pré-éclampsie ou syndrome HELLP ou ont développé ces pathologies au décours d'une hospitalisation en dehors de l'état de travail. De plus elles ont accouché en 2012 ou 2013 à la maternité de Port Royal.

Afin de tester notre première hypothèse qui était que le modèle fullPIERS était transposable aux pratiques françaises sans aucun ajustement mathématique, nous devions remplir notre premier objectif qui consistait à démontrer que notre population cible était médicalement proche de la population cible de l'étude princeps dont nous tentions d'établir une validation externe.

Nous avons donc recherché rétrospectivement l'ensemble des caractéristiques et variables obstétricales d'intérêt relevées également par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen dans les dossiers des femmes que nous avons inclus. Pour cela nous avons réalisé notre grille de recueil en y créant un item pour chacune de ces caractéristiques afin de pouvoir ensuite en effectuer une étude statistique (Annexe 1).

Définissons les une par une :

1.4.1.1 Caractéristiques générales descriptives de notre échantillon d'étude

- ✓ Gestité : nombre total de grossesses de la patiente incluse comprenant la grossesse étudiée.
Unité : valeur absolue.
- ✓ Parité : nombre total de naissances d'enfant viable après 22 SA et/ou de poids supérieur à 500 g. Ce total ne prenait pas en compte la grossesse étudiée si l'enfant en question n'était pas encore né à l'âge gestationnel auquel la femme était éligible. Si la patiente incluse avait développé une prééclampsie dans le post-partum, la naissance d'un enfant viable était comptabilisée.
Unité : valeur absolue.
- ✓ Grossesse Singleton/Gémellaire/Triple : femme porteuse respectivement d'une grossesse avec un, deux ou trois embryons quelque soit le devenir de ces embryons par la suite.
Unité : catégories 1) grossesse singleton 2) grossesse gémellaire 3) grossesse triple.
- ✓ Age gestationnel à l'éligibilité : âge gestationnel de la patiente incluse au moment où celle-ci présentait une prééclampsie telle que définie ci-dessus

et si elle avait été hospitalisée pour celle-ci ou pour un autre motif et avait développé une prééclampsie conforme à notre définition.

Unité : semaines et jours d'aménorrhée (SA^{+JA}).

- ✓ Prééclampsie : se référer à la définition ci-dessus.
 - Catégories : 1) prééclampsie (et/ou syndrome HELLP) de survenue antépartum 2) prééclampsie (et/ou syndrome HELLP) de survenue postpartum.
 - « HTA + Protéinurie » : hypertension artérielle associée à une protéinurie telle que définies ci-dessus dans les critères d'inclusion.
 - « HELLP syndrome » : défini dans les critères d'inclusion.
 - Prééclampsie surajoutée : définie ci-dessus.
- ✓ Age maternel au terme prévu : âge de la patiente au jour prévu de son accouchement correspondant au nombre d'années pleines de vie de la patiente.

Unité : année en valeur absolue.
- ✓ Tabagisme pendant cette grossesse : la patiente incluse fumait-elle pendant cette grossesse et ce, quel que soit le nombre de cigarettes fumées pendant la grossesse ? Les patientes étaient déclarées fumeuses pendant la grossesse même si certaines ont interrompu leur consommation lors de la grossesse considérée et quelque soit le terme.

1.4.1.2 Variables mesurables descriptives de notre échantillon d'étude

Les variables biologiques ci-dessous ont été relevées dans les 48 heures qui ont suivi l'hospitalisation pour prééclampsie ou syndrome HELLP ou dans les 48 heures qui ont suivi la pose du diagnostic de prééclampsie ou de syndrome HELLP au décours d'une hospitalisation pour un autre motif, ce dernier n'étant pas le travail.

En effet, le modèle fullPIERS dont nous tentions de réaliser une validation externe a été établi, entre autres, sur des variables biologiques suite à un recueil exhaustif de variables d'intérêt dans les 48 heures après l'admission des patientes de la population d'étude. Dans l'optique de réaliser une validation de qualité nous avons décidé de maintenir cet intervalle dans notre étude et de respecter la décision qu'avait pris l'équipe de l'étude princeps de relever les valeurs maximales ou minimales pour certains dosages biologiques ou mesures cliniques afin de caractériser au mieux leur population d'étude.

- ✓ Protéinurie par bandelette urinaire : Taux de protéines dans les urines mesuré par bandelette urinaire.

Valeur retenue : valeur MAXIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : gramme(s) par litre.

- ✓ Protéinurie des 24 heures : masse de protéines mesurée dans la collecte des urines de la patiente sur 24 heures.

Valeur retenue : valeur MAXIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : gramme par 24 heures (g/24 h)

- ✓ Pression artérielle :

- *Systolique* (PAS) : pression artérielle systolique mesurée au brassard.

- *Diastolique* (PAD) : pression artérielle diastolique mesurée au brassard.

Valeurs retenues : valeurs MAXIMALES qui avaient été enregistrées dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : millimètre de mercure (mmHg).

Remarquons que les valeurs maximales qui avaient été relevées ont parfois été faussées. En effet, il existait deux cas particuliers dans lesquels il était difficile d'obtenir une valeur fiable de la tension artérielle MAXIMALE des patientes incluses. Il s'agissait des cas de patientes en situation d'hypertension artérielle chronique, qui ont été traitées pour celle-ci et des cas de patientes en situation de transfert in utéro i.e. qui ont été transférées d'une autre maternité et pour

lesquelles un traitement antihypertenseur avait déjà été mis en place dans la maternité qui les avait hospitalisées en premier lieu.

- *Moyenne (PAM) : pression artérielle moyenne dont une approximation a été obtenue par calcul selon la formule suivante :*

$$PAM = \frac{PAS + 2PAD}{3}$$

Cette pression artérielle moyenne correspondait à l'approximation la plus fiable possible de la pression artérielle moyenne MAXIMALE. En effet, celle-ci étant calculée avec les pressions artérielles systolique et diastolique MAXIMALES, elle reflétait au mieux la pression artérielle moyenne MAXIAMLE malheureusement rarement référencée.

Unité : millimètre de mercure (mmHg).

- ✓ *Hémoglobinémie* (« Hémoglobine », Annexe 1) : taux d'hémoglobine mesuré dans le sang de la patiente incluse.

Valeur retenue : valeur MINIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : gramme par litre (mmHg).

- ✓ *Taux de Prothrombine* (« TP », Annexe 1) : expression en pourcentage du *temps de Quick* d'un groupe de patients normaux utilisé comme groupe témoin. Le temps de Quick correspond quant à lui au temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté, déplaquetté et recalcifié en présence de thromboplastine calcique (contenant du facteur tissulaire et des phospholipides en large excès). Ce temps est lui-même exprimé en secondes par rapport au temps obtenu pour un plasma témoin (moyenne d'une cinquantaine de patients normaux).

Valeur retenue : valeur MINIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : pourcentage (%).

- ✓ *Uricémie* : taux d'acide urique mesuré dans le sang de la patiente incluse.

Valeur retenue : valeur MAXIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : micromole par litre ($\mu\text{mol/l}$).

1.4.1.3 Prise en charge thérapeutique

Il s'agit des conduites à tenir et/ou des traitements qui ont été proposés et mis en place chez les patientes incluses dans notre étude. Ces conduites à tenir ne prennent pas en compte l'intervalle entre l'éligibilité de la patiente et la mise en route effective du traitement.

- ✓ Antihypertenseurs (« anti-HTA », Annexe 1) : la patiente avait-elle été mise sous traitement antihypertenseur ? Cette catégorie ne tenait pas compte la voie d'administration. Remarquons que les patientes qui avait été traitées pour une hypertension artérielle chronique et avaient par la suite développé une prééclampsie surajoutée ont été incluses et entraient d'emblée dans cette catégorie.
- ✓ Corticoïdes : la patiente avait-elle été traitée par corticoïdes ? Cette catégorie ne tenait pas compte du motif du traitement. Remarquons que certains protocoles préconisent en effet de traiter la thrombopénie présente dans le syndrome HELLP par corticothérapie.
- ✓ Sulfate de magnésium (« MgSO_4 », Annexe 1) : la patiente avait-elle été traitée par sulfate de magnésium ?

1.4.1.4 Issues obstétricales

Cette catégorie se rapporte aux issues obstétricales des femmes incluses dans notre étude qui présentent un intérêt pour comparer notre population d'étude à la population de l'étude initiale.

- ✓ Déclenchement du travail : le travail de la patiente avait-il été déclenché pour un motif correspondant à une complication de la prééclampsie ou pour la prééclampsie elle-même ?

- ✓ Césarienne avant travail : La patiente avait-elle été césarisée avant de se mettre en travail pour un motif correspondant à une complication de la prééclampsie ou pour la prééclampsie elle-même ?

- ✓ Temps total et cumulé d'hospitalisation pour prééclampsie : temps cumulé qu'avait passé la patiente hospitalisée pour prééclampsie.

Unité : jours pleins (j)

- ✓ Accouchement :

- Terme de l'accouchement : âge gestationnel auquel la patiente avait accouché.

Unité : Semaines et jours d'aménorrhée (SA^{+JA}).

- Intervalle éligibilité/accouchement : temps qui s'était écoulé entre l'inclusion de la patiente et son accouchement.

Unité : jours pleins (j).

- ✓ Foetus/nouveau-né

- Poids de naissance : résultat de la première pesée, en salle de naissance, du nouveau-né.

Unité : gramme (g).

- Percentile : en statistique descriptive, un centile désigne chacune des 99 valeurs qui divisent les données triées en 100 parts égales, de sorte que chaque partie représente 1/100 de l'échantillon de population. Percentile est l'anglicisme usuel se rapportant à ce terme. Ici le percentile permettait donc de situer le poids de naissance du nouveau-né par rapport à la population générale, la référence divergeant selon les courbes employées. Encore une fois, afin de réaliser une validation externe de ce modèle et de permettre sa mise en place dans les maternités françaises nous avons utilisé des courbes de référence de poids de naissance d'usage fréquent dans ces établissements et nous avons donc choisi de déterminer les percentiles de poids de naissance sur les courbes établies par l'association AUDIPOG (12).

Unité : pourcentage.

- Sexe : sexe établi au premier examen clinique par la sage-femme ou le pédiatre en salle de naissance.

Unité : Catégories « F » pour Fille/ « G » pour Garçon.

- Mort fœtale in utero (« MFIU », Annexe 1) : décès du fœtus si celui-ci est viable. Rappelons que le fœtus est viable s'il est né après 22 SA et/ou s'il pesait plus de 500 g à la naissance.
- Mort néonatale : décès du nouveau-né dans les 28 jours qui ont suivi sa naissance.
- « Décès < 6 S ou avant sortie hôpital » : décès de l'enfant avant 6 semaines de vie et/ou avant la sortie d'hospitalisation de celui-ci. L'état de vie de l'enfant à la sortie d'hospitalisation du service de néonatalogie de la maternité de Port Royal se retrouvait aisément dans les dossiers de néonatalogie de la maternité mais en cas de transfert de l'enfant avant 6 semaines, son état à l'issue de ce délai nous était inconnu. Remarquons cependant que d'une part nous considérons l'hospitalisation de l'enfant au sein de la maternité de Port Royal et que d'autre part si un transfert avait été envisagé cela signifiait que l'état de l'enfant n'était pas préoccupant.

1.4.2 Critères de jugement : variables utiles pour le calcul du PIERS

1.4.2.1 Variables nécessaires pour le calcul du score PIERS

Afin de tester la seconde hypothèse de notre étude qui était que la performance du modèle fullPIERS était reproductible dans notre population d'étude nous souhaitions présenter ici séparément les variables d'intérêt pour le calcul du score PIERS estimant le risque de complications graves de la prééclampsie par l'équation du modèle fullPIERS.

- ✓ Age gestationnel à l'éligibilité : l'âge gestationnel à l'éligibilité, que nous avons déjà présenté est l'une des variables nécessaire au calcul du score PIERS.
- ✓ Douleur thoracique ou dyspnée : nous réunissons sous le terme dyspnée tout type de difficulté(s) respiratoire(s) que nous aurions pu décelé rétrospectivement dans les dossiers des patientes incluses dans notre étude.
- ✓ Saturation pulsée en oxygène (SpO2) : pourcentage qui reflète la saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine.

Unité : pourcentage.

Remarquons que cette valeur est rarement mesurée et l'équipe qui a créé et validé le modèle fullPIERS a donc choisi de fournir une valeur usuelle à utiliser pour le calcul du score PIERS en l'absence de mesure réelle. Celle-ci est de 97 %.

- ✓ Numération plaquettaire (« Plaquettes », Annexe 1) : taux de plaquettes mesuré dans le sang de la patiente incluse.

Valeur retenue : valeur MINIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : giga par litre (G/l).

- ✓ Aspartate aminotransférase (« ASAT », Annexe 1) : taux d'aspartate aminotransférase mesuré dans le sang de la patiente incluse.

Valeur retenue : valeur MAXIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : Unité internationale par litre (UI/l).

- ✓ Créatininémie : taux de créatinine mesuré dans le sang de la patiente incluse.

Valeur retenue : valeur MAXIMALE qui avait été enregistrée dans les 48 heures ayant suivi l'admission.

Unité : Unité internationale par litre (UI/l).

1.4.2.2 Complications graves de la prééclampsie considérées dans le modèle fullPIERS

Dans l'optique de tester la performance du modèle fullPIERS nous avons retenu comme complications graves prédites par celui-ci celles éditées par un groupe d'expert par la méthode Delphi. Ces complications particulièrement lourdes sont celles qui avaient été retenues par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen et pour établir une validation externe de ce modèle nous avons respecté cette liste. Cependant, nous avons adjoint à celle-ci le syndrome HELLP, complication importante de la prééclampsie, qui, quand elle survient, amène les équipes obstétricales à faire le choix de mettre fin à la grossesse rapidement.

Enfin, nous avons recherché l'intervalle de temps qui sépare l'hospitalisation d'une femme pour prééclampsie ou le développement d'une prééclampsie chez une femme déjà hospitalisée pour un autre motif que la complication considérée. En effet, cela nous a permis d'établir si la complication considérée était survenue dans l'intervalle de 48 heures, 7 jours ou à plus longue distance de l'hospitalisation pour prééclampsie à la maternité de Port Royal.

Les complications qui étaient considérées sont les suivantes :

✓ Atteintes neurologiques

- L'éclampsie est définie par des convulsions généralisées et/ou des troubles de la conscience survenant au cours d'une prééclampsie et ne pouvant pas être rapportés à une pathologie neurologique préexistante. Il s'agit de la complication neurologique majeure de la prééclampsie (1).
- Score de Glasgow : l'échelle de Glasgow, ou score de Glasgow est un indicateur de l'état de conscience allant de 3 à 15 et s'évaluant sur 3 critères (ouverture des yeux, réponse verbale et réponse motrice) (13).

Un score inférieur strictement à 13 a été considéré par l'équipe princeps pour désigner une complication maternelle et afin de valider le modèle étudié nous avons respecté cette valeur seuil.

- L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC, Annexe 1) est un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire causé par un infarctus ou une hémorragie au niveau du cerveau. Chez une femme prééclamptique, les accidents vasculaires cérébraux d'origine hémorragique (hémorragie méningée, hématome intraparenchymateux) sont plutôt favorisés par la grossesse entre autres en raison de modifications structurelles de la paroi des vaisseaux alors que les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique sont plutôt favorisés par un processus embolique.
- L'Attaque ischémique transitoire est un déficit neurologique d'apparition soudaine, d'origine vasculaire régressant spontanément

en moins d'une heure, sans séquelle et sans anomalie à l'imagerie cérébrale. C'est un type d'accident vasculaire cérébral.

- La Cécité corticale est une perturbation de la perception visuelle résultant d'une atteinte bilatérale du cortex occipital calcarin. La vision est donc perturbée car les informations visuelles sont mal transmises au cerveau mais une atteinte oculaire n'est pas systématique.
- Le décollement rétinien correspond à une séparation de la rétine des membranes plus extérieures de l'œil avec lesquelles elles sont normalement en contact.
- L'encéphalie postérieure réversible/PRES (Postérieur Reversible Encephalopathy Syndrome = Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible) est une association variable de céphalées, convulsions, troubles de la conscience, cécité corticale et hypertension artérielle due à un œdème cérébral à prédominance postérieure cliniquement réversible.

✓ Atteintes du système cardiorespiratoire

- Recours à un support inotrope positif : l'inotropisme cardiaque désigne la contractilité cardiaque c'est-à-dire la capacité des cellules musculaires myocardiques à se contracter en réponse à un potentiel d'action. Le recours à un support inotrope positif désigne donc le recours à un médicament ayant un effet inotrope positif sur la patiente i.e. améliorant sa contractilité cardiaque. L'éphédrine, analogue de l'adrénaline est un support inotrope positif fréquemment utilisé dans la maternité dans laquelle nous avons conduit notre étude.
- L'Usage d'un troisième antihypertenseur parentéral désigne le recours à une troisième molécule antihypertensive par voie parentérale pour contrôler la tension d'une patiente déjà traitée par deux autres molécules antihypertensives dans cette optique.
- L'infarctus du myocarde désigne une destruction partielle du muscle cardiaque résultant d'une obstruction d'une artère coronaire de celui-ci.

- SpO2 inférieure à 90 % : se référer à la définition de la *saturation pulsée en O2* ci-dessus.
- FiO2 supérieure ou égale à 50 % pendant une durée supérieure à 1 heure : La FiO2 est la fraction inspirée en oxygène du mélange gazeux que respire une personne pour laquelle a été mise en place une assistance respiratoire. Une des complications considérées par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen que nous avons reprise ici est la nécessité de recourir à une assistance respiratoire impliquant une fraction inspirée en oxygène de plus de 50% pendant plus d'une heure.
- L'intubation est un geste technique médical consistant à introduire un dispositif tubulaire dans la trachée afin d'assurer la liberté des voies aériennes supérieures et une respiration efficace. Celle-ci était considérée comme une complication de la prééclampsie si on la réalisait en dehors d'une césarienne. Elle reflétait alors une complication respiratoire pure de la prééclampsie.
- Œdème Aiguë du Poumon (OAP) est une affection pulmonaire secondaire à l'inondation ou à l'accumulation brutale de liquide dans les poumons.

✓ Complications hématologiques

- Transfusion de tout produit dérivé du sang : complication considérée si la patiente a été transfusée, quel(s) que soi(en)t le(s) dérivé(s) du sang transfusé(s) et leur quantité.
- Numération plaquettaire inférieure à 50 giga par litre : nous avons déjà défini la numération plaquettaire. Un taux de plaquettes inférieur à 50 giga par litre de sang était considéré comme une complication de la prééclampsie. En effet la thrombopénie (sévère) est une complication de la prééclampsie et peut désigner une aggravation du syndrome HELLP.

✓ Atteinte du système hépatique

- Une dysfonction hépatique (ou insuffisance hépatique) est une altération aiguë grave de la fonction hépatocellulaire. Les définitions relatives à cette pathologie sont floues et l'équipe de l'étude princeps n'en a pas fourni de définition explicite donc nous avons décidé que la survenue de cette complication n'était validée que si elle était explicitement diagnostiquée dans les dossiers. Cependant, si une insuffisance hépatique était constatée elle impliquait toujours un TP bas, un facteur de coagulation V bas et une cytolysé hépatique majeure avec des transaminases très élevées (supérieure à 500 UI/l). Nous vérifions également ces données biologiques en regard du diagnostic pour valider la survenue de cette complication.
 - L'Hématome sous capsulaire du foie correspond à un épanchement de sang sous la capsule de Glisson qui entoure le foie. Son diagnostic est basé essentiellement sur les moyens de l'imagerie (échographie, TDM, IRM).
- ✓ Atteinte du système rénal
- Insuffisance rénale aiguë modérée et sévère : l'insuffisance rénale aiguë correspond à une dysfonction voire à une perte de fonction rénale brutale et généralement réversible de la fonction rénale. Nous l'avons déclarée comme modérée si la créatininémie était supérieure à 150 µmol par litre de sang sans pathologie rénale préexistante et sévère si la créatininémie était supérieure à 200 µmol par litre de sang avec pathologie rénale préexistante.
 - Dialyse : filtration du sang pour l'épurer chez les personnes souffrant de dysfonction rénale.
- ✓ Autres complications
- L'hématome rétro-placentaire (HRP) correspond à un épanchement de sang entre le placenta et l'utérus.
 - L'ascite est un épanchement liquidien intra-abdominal de la cavité péritonéale.
 - La paralysie faciale est une atteinte du nerf de la motricité des muscles de la face.

- Décès maternel: correspond au décès de la patiente incluse.
- Syndrome HELLP: nous avons défini ce syndrome dans les critères d'inclusion. Cette complication de la prééclampsie ne figurait pas dans la liste des complications retenues. Cependant, notre objectif était de démontrer que ce modèle de prédiction des complications de la prééclampsie était utilisable en France. Hors nous considérons que le syndrome HELLP est bien une complication de la prééclampsie. Toutes les femmes incluses dans notre étude avec un syndrome HELLP était donc considérées comme ayant déjà une prééclampsie compliquée.

1.4.2.3 Calcul du score PIERS

Les critères de jugement énoncés ci-dessus nous ont permis de calculer le score PIERS et ainsi d'estimer le risque de complication parmi celles précitées. L'équation finale du modèle fullPIERS est mathématiquement complexe. Nous avons donc choisi de réaliser le calcul du PIERS par le site web dédié au modèle fullPIERS mis à disposition des professionnels santé dont l'adresse est la suivante : <http://piers.cfri.ca/PIERSCalculatorH.aspx>.

Une copie d'écran est disponible en Annexe 2.

Le calcul du score PIERS donnait une valeur décimale et non une estimation en pourcentage du risque.

1.5 Stratégie d'analyse

1.5.1 Comparer les caractéristiques de notre échantillon d'étude

Toujours afin de comparer la population cible de l'étude dont nous nous sommes inspirés et notre propre population cible nous avons, après notre recueil, utilisé le logiciel Statview 5.0 afin d'effectuer une comparaison statistique des variables descriptives de notre population en présence ou l'absence de complications de la prééclampsie parmi celles retenues. Nous avons établi les médianes des variables continues afin d'obtenir une idée de leur dispersion et de pouvoir comparer celles-ci aux médianes obtenues pour ces mêmes variables par l'équipe de l'étude princeps et

nous avons calculé les totaux pour les variables qualitatives dans cette même optique. Ensuite, nous avons réalisé les tests statistiques du Chi 2 pour les variables discrètes et de Student pour les variables continues afin d'évaluer leur impact relatif dans la survenue d'une complication.

1.5.2 Estimer la performance du modèle fullPIERS dans notre échantillon d'étude pour évaluer son utilité clinique

Afin d'estimer la performance du modèle fullPIERS dans notre propre population de femmes prééclamptiques nous avons calculé le score PIERS et avons confronté ce résultat à la survenue réelle de complications. Ainsi nous pouvions répondre à notre deuxième hypothèse : le modèle fullPIERS, s'il était transposable à notre population, gardait-il des performances suffisantes en termes de sensibilité et de spécificité pour désigner les femmes prééclamptiques à haut risque de complications de ce syndrome ? Sa mise en pratique clinique nous apporterait-elle le même bénéfice thérapeutique en termes de stratification des femmes prééclamptiques selon leur risque de complication qu'elle avait pu apporter à l'équipe canadienne de l'étude princeps ? Après recueil et analyse de ces complications et calcul du score PIERS, nous avons donc réalisé une courbe ROC, à l'aide du logiciel Xlstat®, nous permettant une analyse fine de la performance de cet outil pour déterminer une valeur seuil du score PIERS au-dessus de laquelle nous estimerions qu'une femme prééclamptique est à risque de complications. Ce score devait être suffisamment faible pour avoir une sensibilité suffisante tout en conservant une spécificité satisfaisante. L'aire sous la courbe ROC obtenu, index quantitatif de la performance de notre score, a également été calculé (14).

Deuxième partie

Résultats

Description générale de la population d'étude

2.1 Nombre de patientes incluses

2.1.1 Diagramme de flux

Nous possédions initialement 469 dossiers de femmes prééclamptiques après recherche sur la base de données DIAMM de la maternité Port Royal de l'hôpital Cochin. Après élimination des dossiers relevant d'une erreur de codage i.e. ne présentant en réalité pas la mention « prééclampsie », nous avons obtenu 305 dossiers.

Par la suite, nous avons éliminé 32 dossiers de femmes qui ne présentaient pas une prééclampsie conforme à la définition explicitée dans nos critères d'inclusion.

Nous avons respecté les critères d'exclusion de l'étude princeps et avons ainsi également exclues de notre étude :

- ✓ Trois femmes en travail spontané lors de leur première hospitalisation pendant la grossesse même si le diagnostic de prééclampsie avait été posé avant l'accouchement.
- ✓ Trois femmes pour lesquelles était survenue une complication de la prééclampsie parmi celles retenues avant le recueil des données nécessaires à la modélisation du fullPIERS : une femme a présenté une éclampsie en 2012, une autre en 2013 et une autre une dysfonction hépatique sévère en 2013, toutes trois immédiatement après leur hospitalisation.

Nous avons également dû éliminer 30 dossiers de notre étude qui ne disposaient pas des informations nécessaires à notre recueil. Rappelons que notre recueil se voulait le plus exhaustif possible par rapport à l'étude princeps, nous sommes donc aller rechercher dans les dossiers de chaque patiente les données descriptives de celles-ci, les données nécessaires au calcul du PIERS et les complications éventuelles parmi celles citées précédemment.

Enfin 14 dossiers sont restés introuvables tout au long de notre étude malgré nos efforts et ceux des archivistes de la maternité de Port Royal pour les obtenir.

Nous avons ainsi étudié les dossiers relatifs à l'hospitalisation à l'accouchement et au post-partum de 223 patientes hospitalisées pour prééclampsie ou ayant contracté ce syndrome au décours d'une hospitalisation pour un autre motif pathologique (figure 1).

2.1.2 Dossiers introuvables

Comme expliqué ci-dessus 14 dossiers sont restés introuvables. Nous avons donc décidé de rechercher les comptes rendus d'hospitalisation et les certificats d'accouchement de ces patientes. En effet, même si ceux-ci ne nous permettait pas de les inclure dans l'étude PIERS il nous paraissait pertinent de nous renseigner sur l'issue obstétricale de ces grossesses et sur les éventuelles complications de la prééclampsie de ces patientes.

Nous avons obtenu l'ensemble des comptes rendus d'hospitalisation et certificats d'accouchement de ces patientes et nous avons relevé que pour 3 d'entre elles la grossesse n'a pas été compliquée de prééclampsie, et que 3 patientes ont développé une complication sévère de ce syndrome : une patiente a développé un syndrome HELLP, une autre une insuffisance rénale aiguë modérée et enfin une troisième à été transfusée suite à une décompensation cardiaque. Aucune de ces patientes n'est décédée des complications de la prééclampsie.

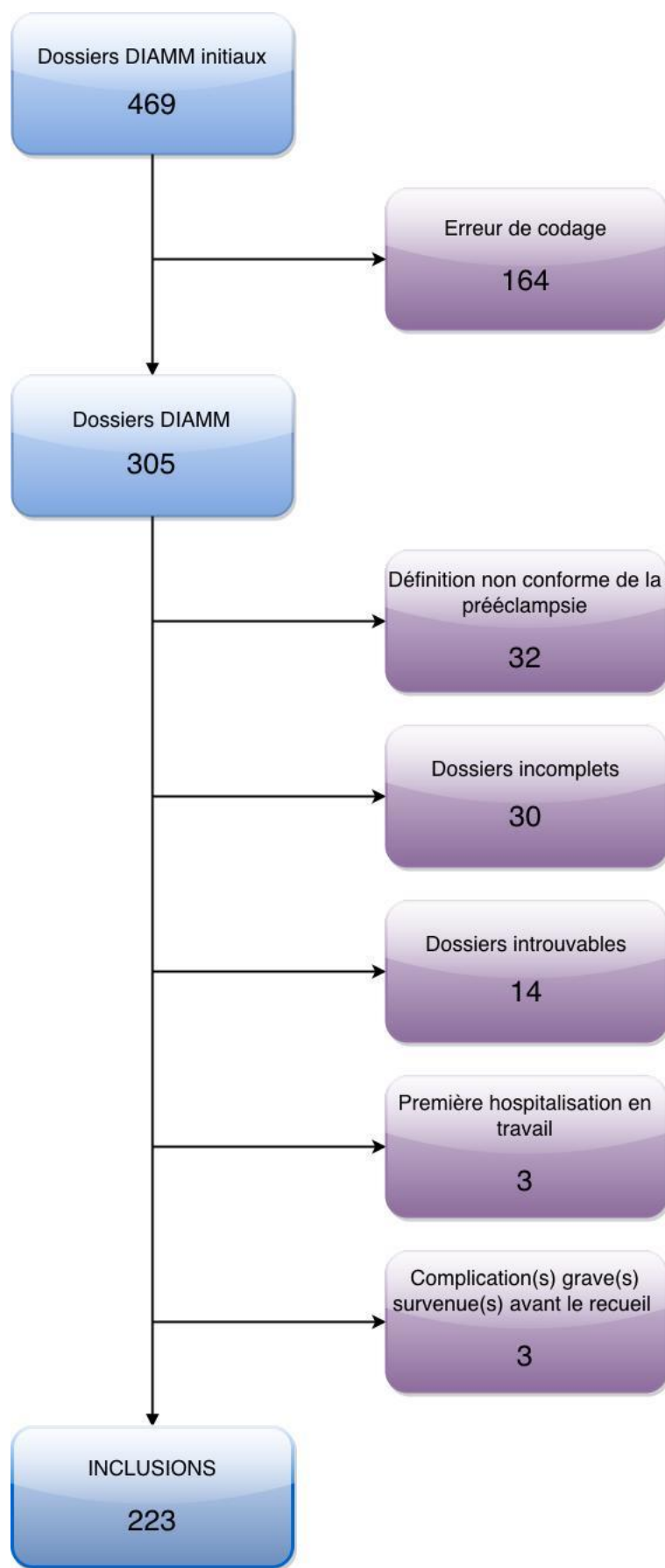


Figure 1. Diagramme de flux des dossiers de l'étude PIERS

2.2 Caractéristiques de notre échantillon d'étude

2.2.1 Comparaison des caractéristiques des femmes prééclampsiques

Nous avons recherché dans les dossiers des 223 femmes incluses les caractéristiques obstétricales relatives à leur grossesse et à la prééclampsie. Nous avons pour objectif de rechercher parmi celles-ci lesquelles sont significativement associées à la survenue d'une complication grave de la prééclampsie à Port Royal. Puis nous avons souhaité comparer les critères les plus significativement associés à une complication dans notre maternité à ceux associés à une complication dans l'étude princeps (Annexe 3).

2.2.1.1 Caractéristiques démographiques

Alors que l'âge maternel n'était pas significativement associé à la survenue d'une complication grave de la prééclampsie dans notre échantillon d'étude comme dans l'étude princeps, l'âge gestationnel à l'éligibilité, i.e. quand la patiente était hospitalisée pour prééclampsie, était lui significativement plus faible chez les femmes qui ont développé une complication grave dans les deux études (34^{+3} SA versus 29^{+1} SA – $p < 0,0001$ - dans notre étude contre 36^{+2} SA vs 33^{+6} SA - $p = 8,2 \cdot 10^{-20}$ - dans l'étude princeps). Si l'on se focalisait sur les grossesses compliquées de prééclampsie précocement (avant 34 SA) nous retrouvions la même tendance. Une femme développant une prééclampsie précoce était donc plus à risque de complications. Soulignons que l'âge gestationnel d'éligibilité était plus faible dans notre population d'étude que dans la population de l'étude princeps ce qui pourrait expliquer le taux de complications rencontré chez les femmes prééclampsiques à Port Royal. Les taux relatifs de patientes prééclampsiques éligibles avant 34 SA avec et sans complication montre également cette tendance car nous avons 47% de patientes éligibles avant 34 SA sans complication et 78% de patientes éligibles avant 34 SA et chez lesquelles était survenue au moins une complication contre respectivement 29% et 51% de patientes dans l'étude princeps.

Nous remarquons également qu'une grossesse multiple n'était pas un facteur de risque de complication de la prééclampsie dans notre étude alors qu'elle était significativement associée à plus de complications dans l'étude princeps (9% versus 14 %, $p = 0,02$).

Enfin l'éligibilité sur syndrome HELLP était, dans les deux études significativement associée à plus de complications (0% versus 24% - $p < 0,0001$ - pour notre étude contre 2% versus 9% - $p = 8,0.10^{-8}$ – dans l'étude princeps). Cependant, rappelons qu'afin d'établir si le modèle fullPIERS était utilisable en France nous avons considéré le syndrome HELLP comme une complication de la prééclampsie.

2.2.1.2 Mesures cliniques et biologiques

Rappelons que les mesures cliniques comparées ici ont été relevées dans les 48 heures qui ont suivi l'éligibilité de la patiente.

Seuls les taux les plus bas de plaquettes et les taux maximum d'ASAT étaient significativement associés à la survenue d'une ou plusieurs complications de la prééclampsie dans notre étude. A l'inverse de l'étude princeps, l'ensemble des mesures cliniques n'était pas associé à la survenue d'une ou plusieurs complications.

2.2.1.3 Prise en charge

Toutes les mesures thérapeutiques mises en œuvre étaient significativement associées à la survenue de complications dans notre étude comme dans l'étude princeps. Cela signifie que les soignants des deux études envisageaient un traitement pour limiter la pression artérielle, pour contribuer à la maturation pulmonaire ou pour prévenir une crise d'éclampsie dans des situations plus à risque de complications. Nous remarquons également que les femmes prises en charge à la maternité de Port Royal étaient plus fréquemment traitées par corticothérapie que dans l'étude princeps et ce, que la prééclampsie se soit compliquée ou non (38% des femmes prééclamptiques qui n'ont pas développé de complication et 70% des femmes prééclamptiques qui ont développé au moins une complication ont été traitées par corticoïdes dans notre étude contre respectivement 25% et 44% dans l'étude princeps). Cette différence de prise en charge est probablement à rattacher à la différence d'âge gestationnel à l'éligibilité dans les deux études. Enfin, qu'elles aient développé ou non une complication, les femmes incluses dans l'étude princeps étaient plus souvent traitées par sulfate de magnésium que celles incluses dans notre étude. Cette dernière remarque relève probablement de protocoles de prise en charge

divergents. En effet, le sulfate de magnésium n'est que rarement employé à la maternité de Port Royal.

2.2.1.4 Issue de la grossesse

Tout d'abord, nous observons que l'intervalle entre l'éligibilité donc entre le début de la prééclampsie et l'accouchement est plus important dans notre étude que dans l'étude princeps avec ou sans complication de la prééclampsie (dans notre étude les médianes de cet intervalle sont de 6 et 5 jours alors qu'elles sont toutes les deux de 2 jours dans l'étude princeps).

Dans notre étude comme dans l'étude princeps nous remarquons que le terme de l'accouchement et le poids de naissance des nouveaux nés issus de grossesse singleton étaient significativement plus faibles chez les femmes ayant présenté une complication grave de la prééclampsie. Cependant, les poids de naissance médians retrouvés dans notre étude étaient plus faibles que ceux retrouvés dans l'étude princeps (chez les femmes sans complication 2245 g dans notre étude contre 2685 g dans l'étude princeps et chez les femmes avec complications 1188 g dans notre étude contre 1938 g dans l'étude princeps). De plus le taux d'enfant né très petits pour l'âge gestationnel, PAG sévères (poids de naissance inférieur au troisième percentile), est plus que doublé que la prééclampsie se complique ou non dans notre population par rapport à celle de l'étude princeps (dans notre étude 21 % de nouveau-nés PAG sévères issus de femmes prééclamptiques dont le syndrome ne s'est pas compliqué versus 18% des nouveau-nés issus de femmes prééclamptiques dont le syndrome s'est compliqué contre 8% dans les deux cas dans l'étude princeps).

Relevons également que chez les femmes prééclamptiques ayant développé une complication de la prééclampsie, la médiane du terme de grossesse était plus faible dans notre population que dans la population de l'étude princeps (31⁺¹ SA dans notre étude contre 34⁺⁵ SA dans l'étude princeps) alors qu'il ne différait que peu en l'absence de complications de la prééclampsie dans les deux études.

Ces deux résultats expliquent notre taux de mortalité néonatale presque 5 fois supérieur à celui de l'étude princeps en cas de complication de la prééclampsie (9% contre 2 %). Cependant ce taux est le même dans nos deux populations d'étude en l'absence d'aggravation de la prééclampsie.

Tableau 1. Caractéristiques de notre population cible : Il s'agit des médianes (minimum - maximum) ou du nombre (%). SA = Semaines d'aménorrhées.*Courbe Audipog

	Femmes n'ayant pas présenté de complication(s)	Femme ayant pas présenté une/des complication(s)	p
--	--	--	---

	(n = 149)	(n = 74)	
Caractéristiques démographiques			
Age maternel au TP (années)	35 (21 – 59)	35 (19 – 49)	0,47
Age gestationnel à l'éligibilité (SA ^{+JA})	34+3 (21+6 – 41+2)	29+1 (23+0 – 41+1)	< 0,0001
Age gestationnel à l'éligibilité <34 SA	70 (47%)	58 (78%)	< 0,0001
Grossesses multiples	19 (13%)	8 (11%)	0,68
Parité ≥ 1 avant la grossesse étudiée	46 (31%)	19 (26%)	0,42
Tabagisme durant la grossesse	10 (7%)	3 (4%)	0,42
Description de la prééclampsie			
1. HTA et protéinurie	123 (83%)	46 (62%)	0,0008
2. Syndrome HELLP	0 (0%)	18 (24%)	< 0,0001
3. Prééclampsie surajoutée	22 (15%)	13 (18%)	0,59
Mesures cliniques			
Maxima des mesures de PA (mmHg)			
1. PA moyenne	116 (89 – 160)	120 (67 – 160)	0,68
2. PA systolique	155 (124 – 220)	160 (100 – 210)	0,43
3. PA diastolique	98 (68 – 140)	100 (50 – 140)	0,99
Protéinurie maximum (Bandelette urinaire ; g/l)	3,0 (0 – 3,0)	3,0 (0 – 3,0)	0,16
Numération plaquettaire minimale (G/l)	184 (50 – 390)	155 (25 – 329)	0,0004
ASAT maximum (UI/l)	26 (12 – 713)	36 (7 – 1307)	0,0001
Prise en charge			
Corticoïdes	56 (38%)	52 (70%)	< 0,0001
Corticoïdes chez les patientes éligibles avant 34 SA	55 (37%)	52 (70%)	< 0,0001
Antihypertenseur(s)	107 (72%)	67 (90%)	0,0015
MgSO ₄	0	10 (14%)	< 0,0001
Issue de la grossesse			
Intervalle Admission – Accouchement (jours)	6 (0 – 67)	5 (0 – 70)	0,30
Intervalle Admission – Accouchement < 34 SA (jours)	7 (0 – 67)	6 (0 – 70)	0,069
Terme de l'accouchement (SA ^{+JA})	36+3 (22+0 – 41+3)	31+1 (23+5 – 41+5)	< 0,0001
Poids de naissance (g)	2245 (333 – 4500)	1188 (453 – 4650)	< 0,0001
Poids de naissance < 3 ^{ème} percentile*	32 (21%)	13 (18%)	0,41
MFIU ≥ 22 SA ou ≥ 500 g	5 (3%)	2 (3%)	0,79
Mortalité néonatale (< 28 jours)	1 (1%)	7 (9%)	0,0005
Décès de l'enfant avant 6 S ou avant sa sortie d'hospitalisation	1 (1%)	7 (9%)	0,0005

2.2.2 Comparaison des complications de la prééclampsie

2.2.2.1 Taux de complications

Dans l'intervalle de 48 heures après l'éligibilité, il était survenu une complication de la prééclampsie chez 36 femmes sur 223 dans notre étude soit chez 16% d'entre elles contre 5% dans l'étude princeps.

Sept jours après l'éligibilité, 61 des 223 femmes incluses, soit 27% de nos patientes avaient développé une complication grave de la prééclampsie contre 10% dans l'étude princeps.

Enfin, le taux de complications graves de la prééclampsie dans notre population d'étude à tout moment était de 33% contre 13% dans l'étude princeps.

En enlevant de cette liste de complications le syndrome HELLP que nous avons ajoutés comme complication grave de la prééclampsie, le taux de complication de notre population d'étude était presque deux fois supérieur à celui de l'étude princeps 48 heures après l'éligibilité (9% contre 5%) et l'était effectivement à tout moment (26% contre 13%).

2.2.2.2 Comparaison détaillée des complications

Les complications les plus fréquemment retrouvées à tout moment étaient dans notre étude le syndrome HELLP (28,3 % de nos complications), puis l'ascite sévère (19,6%), la transfusion (11,6%) puis la numération plaquettaire inférieure à 50 giga par litre (10,9%) et dans l'étude princeps la transfusion (32,6%), l'œdème aiguë du poumon (24%), la saturation pulsée en oxygène inférieure à 90 % (15,7%) puis la numération plaquettaire inférieure à 50 giga par litre. Ainsi, parmi les quatre complications les plus fréquemment retrouvées deux sont communes à nos deux études : la transfusion et la thrombopénie sévère.

Sur le plan de l'atteinte du système nerveux central, l'éclampsie était la complication la plus fréquente dans les deux études que nous comparons. Cette complication particulièrement grave de la prééclampsie, représentait 4,2% du total des complications relevées dans l'étude princeps contre 2,2% du total des complications de la nôtre. Ces chiffres sont en rapport avec ceux de la littérature pour laquelle l'éclampsie complique 1 à 2 % des prééclampsies.

Sur le plan cardiorespiratoire, les complications les plus fréquentes divergeaient entre les deux études. Alors que l'œdème aigu du poumon était la complication la plus souvent retrouvée dans les deux études, il représentait 24% des complications

survenues à tout moment dans l'étude princeps contre 3% des complications dans notre étude. L'usage d'une troisième molécule antihypertensive était deux fois plus fréquent dans l'étude menée à la maternité de Port Royal que dans l'étude princeps (2,2% contre 1,1 %). La saturation pulsée en oxygène inférieure à 90% et le recours à une assistance respiratoire avec une fraction inspirée en oxygène supérieure à 50% étaient plus fréquemment retrouvés dans l'étude princeps mais la saturation en oxygène tout comme la survenue éventuelle d'une dyspnée étaient des données rarement disponibles dans les dossiers des patientes de notre étude.

Les complications graves les plus fréquemment retrouvées concernaient l'hématologie. En effet, la transfusion de tout produit dérivé du sang et la numération plaquettaire inférieure à 50 gigas par litre de sang représentaient respectivement à elles seules 11,6% et 10,9% du total des complications survenues chez les femmes prééclampsiques dans notre étude et respectivement 32,6% et 15,3% des complications survenues dans l'étude princeps.

La dysfonction hépatique et l'insuffisance rénale étaient également des complications fréquentes dans les deux études.

Enfin, alors que dans l'étude princeps l'hématome rétro-placentaire représentait 13% des complications, cet événement ne représentait que 2,2% de nos complications. A contrario, notons que l'ascite sévère était une complication fréquemment retrouvée dans nos dossiers (19,6% de nos complications) alors qu'elle ne représentait que 0,8% des complications survenues à tout moment chez les patientes de l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen.

Tableau 2. Incidence des complications graves de la prééclampsie de notre population cible : il s'agit des totaux (pourcentages relatifs des complications selon le temps écoulé depuis l'éligibilité)

Complications de la prééclampsie	Survenue(s) dans les 48 h	Survenue(s) dans les 7 j	Survenue(s) à tout moment
Total	66 (48 %)	119 (86 %)	138 (100%)

Décès maternel	0	0	0
Système nerveux central			
Eclampsie	1	2	3
Score de Glasgow < 13	0	1	2
Accident vasculaire cérébrale	0	0	0
Attaque ischémique transitoire	0	0	0
Cécité corticale ou décollement rétinien	0	0	1
Encéphalopathie postérieure réversible	1	1	1
Système cardiorespiratoire			
Support inotrope positif	1	1	1
3 ^{ème} antihypertenseur parentéral	0	2	3
Infarctus du myocarde	1	1	1
SpO2 < 90%	1	2	2
FiO2 ≥ 50% > 1 h	0	0	0
Intubation (hors césarienne)	1	1	1
Œdème Aiguë du Poumon	1	4	4
Hématologie			
Transfusion de tout produit dérivé du sang	4	12	16
Numération plaquettaire < 50 000/mm3 de sang sans transfusion	8	14	15
Système hépatique			
Dysfonction hépatique	7	8	8
Hématome sous capsulaire du foie	0	0	0
Système rénale			
Insuffisance rénale aiguë modérée	4	7	9
Insuffisance rénale aiguë sévère	0	1	1
Dialyse	0	0	0
Hématome rétro-placentaire	1	2	3
Ascite sévère	9	23	27
Paralysie faciale	0	1	1
Syndrome HELLP	26	36	39

2.2.2.3 Conclusions sur la comparaison des deux populations d'étude

Les deux populations d'étude présentaient plusieurs différences ce qui tend à infirmer notre première hypothèse. En effet il est a souligner en particulier que l'âge

gestationnel d'éligibilité était plus faible dans notre population d'étude. De ceci découle un recours plus fréquent à la corticothérapie pour améliorer la maturation pulmonaire fœtale, un terme d'accouchement moindre et un poids de naissance plus faible dans notre échantillon d'étude.

Ceci expliquait probablement le taux de complication supérieur rencontré dans notre étude.

2.3 Performances comparées du modèle fullPIERS

2.3.1 Courbe ROC et interprétation

L'aire sous la courbe (AUC) ROC de performance du score PIERS dans notre population était de 0,765 (figure 2). Cela caractérise la valeur discriminante de notre test. Par comparaison, l'aire sous la courbe de l'étude princeps est de 0,88.

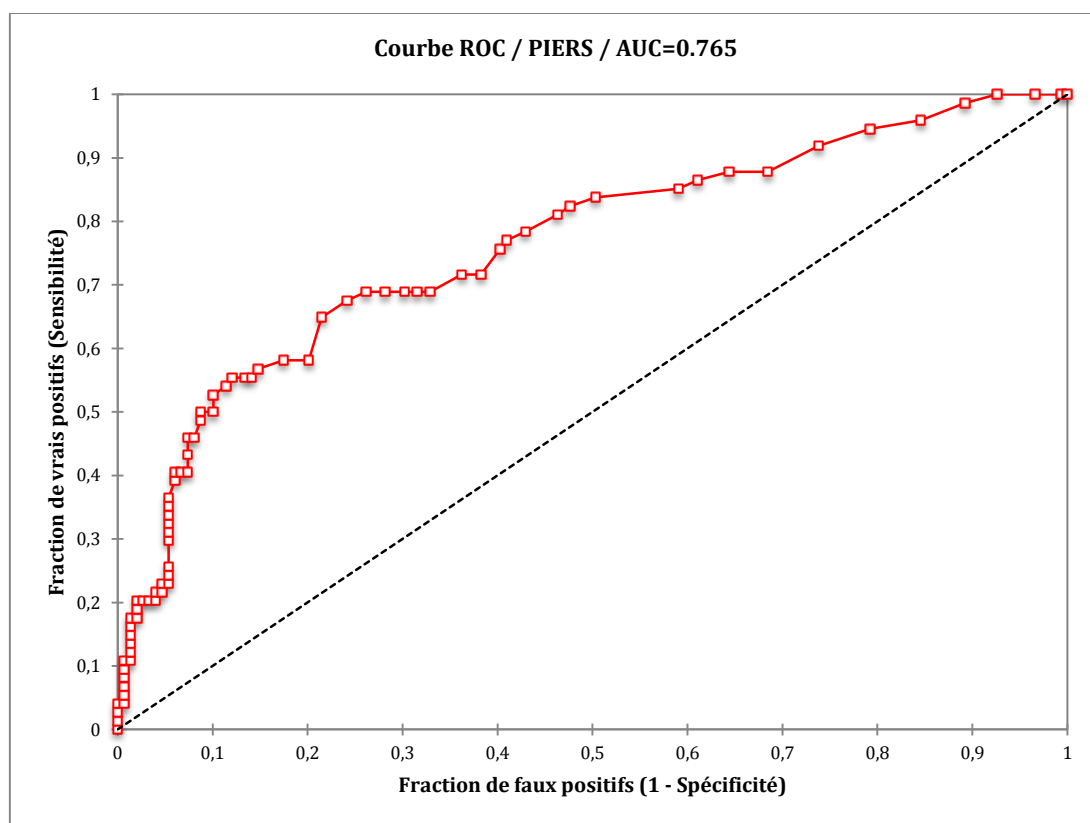


Figure 2. Analyse par courbe ROC de la performance du score PIERS avec syndrome HELLP (AUC = 0,765)

Score PIERS	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Vrai positif (Nombre)	Vrai négatif (Nombre)	Faux positif (Nombre)	Faux négatif (Nombre)
1,0	86,5	38,9	41,3	85,3	64	58	91	10
2,0	68,9	67,1	51,0	81,3	51	100	49	23
2,5	67,6	75,8	58,1	82,5	50	113	36	24
3,0	56,8	85,2	65,6	79,9	42	127	22	32
4,0	45,9	91,9	73,8	77,4	34	137	12	40
5,0	36,5	94,6	77,1	75,0	27	141	8	47

2.3.2 Valeur seuil optimale du score PIERS

2.3.2.1 Valeur seuil optimale du score PIERS en comprenant le syndrome HELLP

Afin de mettre au point un score PIERS utilisable nous devons disposer d'un seuil permettant à la fois de détecter la majorité des femmes prééclamptiques qui vont développer une ou plusieurs complications graves (donc avoir une très bonne sensibilité) tout en limitant les faux positifs (donc avoir une très bonne spécificité). En d'autres termes cette valeur seuil devait assurer une bonne « sécurité » en admettant très peu de faux négatifs c'est-à-dire avoir une bonne valeur prédictive négative et donc ne pas nous permettre de conclure à tort qu'une femme ne développerait pas de complication de la prééclampsie. Ce seuil devait également montrer une vraie utilité clinique

Tableau 3. Score PIERS, détermination d'un seuil cliniquement utile : il s'agit des pourcentages pour la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN et des nombres absolus pour la VP, la VN, la FP et la FN

Pour cela il devait nous permettre de conclure avec assurance qu'une femme prééclamptique n'est pas à risque de complication et avoir une bonne spécificité.

Nous avons estimé un seuil optimal à 2,5 (Tableau 3) au dessus duquel les patientes incluses étaient considérées comme à risque de complication sévère de la prééclampsie. Ce seuil permettait d'obtenir un test avec une sensibilité - taux de femmes identifiées à raison comme étant à risque de complications - de 67,6 % et une spécificité – taux de femmes identifiées à raison comme n'étant pas à risque de

complication - de 75,8 % alors qu'en fixant un seuil à 5,0 l'équipe de l'étude princeps obtenait un test avec une sensibilité de 75 % et un taux de faux positifs de 16%. Un seuil de 5,0 limitait considérablement la sensibilité de notre test (36,5%) donc nous ne l'avons pas retenu.

2.3.2.2 Valeur seuil du score PIERS en ne comprenant pas le syndrome HELLP

Afin de conclure ces résultats nous souhaitons expliciter le devenir du seuil optimal du score PIERS à choisir en pratique clinique en supprimant de la liste des complications de la prééclampsie le syndrome HELLP que nous avons adjoint.

L'AUC ainsi obtenu était diminuée par rapport à l'AUC de notre courbe incluant le syndrome HELLP comme aggravation de la prééclampsie (0,749 sans le syndrome HELLP contre 0,765 avec).

Un seuil optimal du score PIERS de 2,6 était alors obtenu après analyse et la performance du test était comparable à celle enregistrée en prenant en compte le syndrome HELLP comme complication (sensibilité égale à 65,2% et spécificité égale à 76,4% sans le syndrome HELLP contre 67,6% et 75,8% respectivement avec).

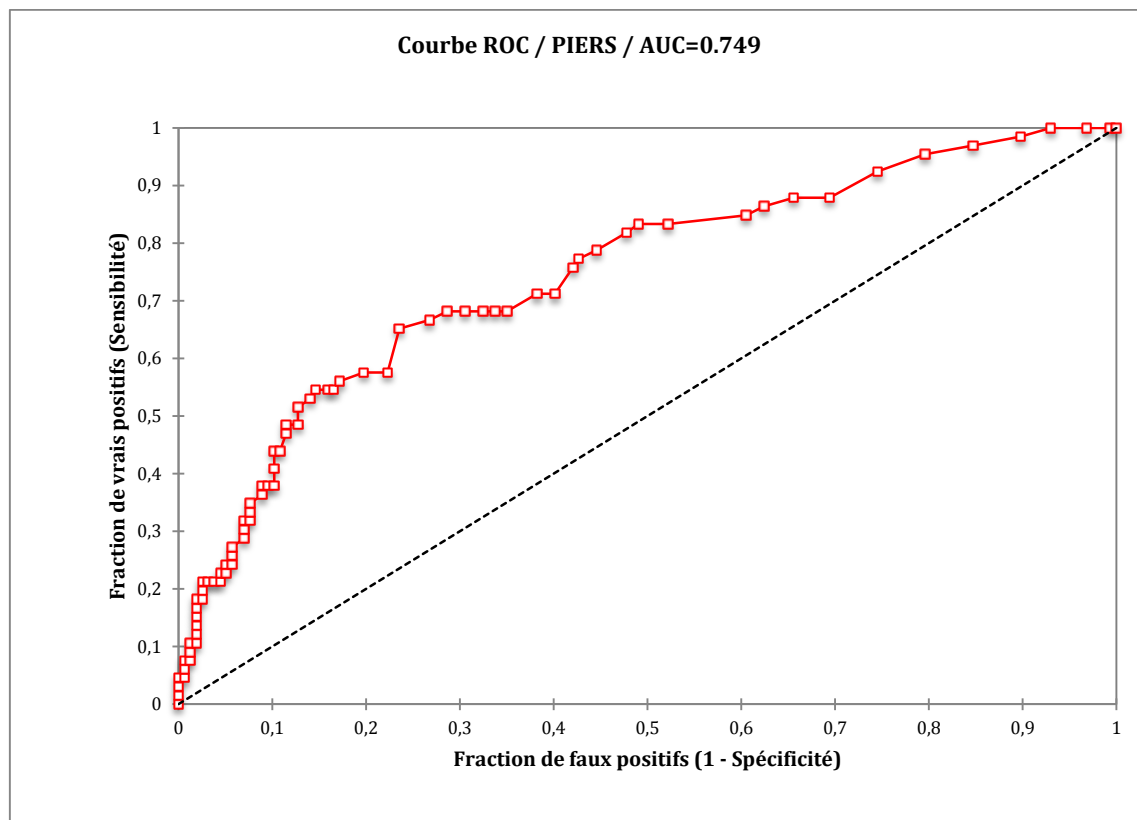


Figure 3. Analyse par courbe ROC de la performance du score PIERS sans syndrome HELLP (AUC = 0,749)

2.3.2.3 Conclusions sur la performance du modèle fullPIERS dans notre population d'étude

Le modèle fullPIERS montrait une performance très inférieure dans notre population d'étude à celles décrite dans l'étude princeps. Le score PIERS en tant que test diagnostic de prédiction des complications sévères de la prééclampsie n'est pas, selon notre étude, utilisable à la maternité de Port Royal car sa spécificité et sa sensibilité ne peuvent assurer une prédiction efficace des complications sévères retenues dans notre étude. Ainsi son utilité clinique est remise en cause et ce résultat infirme nos deux dernières hypothèses. En effet les complications évoquées sont des complications sévères et il est inenvisageable de mettre en place des conduites à tenir exploitant les résultats d'un test dont la fiabilité n'est pas optimale.

Troisième partie

Discussion

Principaux résultats et discussion de ceux-ci

3.1 Principaux résultats

Nous avons tout d'abord montré que les populations cibles de l'étude menée par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen et de notre propre étude étaient différentes tant sur le plan de leurs caractéristiques obstétricales que sur le taux des complications sévères de la prééclampsie relevées. Ainsi l'équation du modèle fullPIERS nécessite sans doute quelques ajustements mathématiques associés à cette différence pour nous permettre d'établir un score PIERS utilisable chez les patientes prééclamptiques de la maternité de Port Royal. Ceci infirmait donc notre première hypothèse qui était que le modèle fullPIERS était transposable aux pratiques françaises sans aucun ajustement mathématique.

Ensuite nous avons émis deux autres hypothèses : d'une part nous avons envisagé que la performance du modèle fullPIERS était conservée dans notre population et d'autre part nous avons espéré que sa mise en place en pratique clinique aurait pu améliorer la prise en charge des femmes enceintes prééclamptiques.

Ces deux hypothèses ont été invalidées par l'étude des performances du modèle fullPIERS pour prédire les complications survenues dans notre population. En effet la sensibilité et la spécificité du test qu'est le score PIERS décrites par l'équipe canadienne n'ont pas été retrouvées dans notre étude.

3.2 Discussion des résultats

3.2.1 Comparaison des caractéristiques des femmes prééclampsiques

3.2.1.1 L'âge gestationnel d'éligibilité

Une première différence importante des populations cibles des deux études était l'âge gestationnel d'éligibilité i.e. l'âge gestationnel auquel les patientes étaient incluses dans les études respectives. En effet, celui-ci était, dans les deux études significativement plus faible en cas de complication(s) sévère(s) de la prééclampsie et différait entre les deux populations cibles et ce, que la prééclampsie des patientes incluses se soit compliquée ou non. De plus, ce facteur entre dans le calcul du score PIERS et plus l'âge gestationnel d'éligibilité est faible plus le score PIERS et donc le risque estimé de complications de la prééclampsie est élevé.

Tableau 4. Rappel des âges d'éligibilité en l'absence ou en présence de complications dans les deux études

Etude Port Royal		Etude canadienne	
Pas de complications	Complication(s)	Pas de complication	Complication(s)
34 ⁺³ SA	29 ⁺¹ SA	36 ⁺² SA	33 ⁺⁶ SA

Ce résultat nous permet d'en comprendre d'autres. En effet, l'âge gestationnel d'éligibilité de notre population cible étant plus faible que celui de la population cible de l'étude princeps, ces grossesses compliquées de prééclampsie sont plus à risque de s'aggraver d'où, certainement, le taux de complications plus important relevé dans notre étude. Les taux comparés du recours à la corticothérapie sont en rapport avec ces résultats car l'utilisation des corticoïdes pour améliorer la maturation pulmonaire fœtale est une conduite à tenir utile avant 34 SA et que ce traitement a été mis en place plus souvent dans notre étude que dans l'étude princeps.

3.2.1.2 Terme de la grossesse

Le terme de l'accouchement est plus précoce dans notre étude en cas de complications que dans l'étude princeps (34⁺⁵ SA contre 31⁺¹ SA). Ce terme est significativement plus faible en cas de complications ce qui se comprend facilement car une complication sévère de la prééclampsie impose souvent un arrêt précoce de la grossesse.

Ceci peut également être relié à l'âge gestationnel d'éligibilité plus faible dans notre étude que dans l'étude princeps. En effet, la prééclampsie de survenue plus précoce dans notre étude indique que notre population cible est à plus haut risque de complications, auquel cas une attitude interventionniste de la part des soignants de la maternité de Port Royal se comprend.

Cependant l'intervalle éligibilité-accouchement est plus important dans notre étude que dans l'étude princeps, que la prééclampsie se complique ou non et cela semble montrer de la part de l'équipe soignante de la maternité de Port Royal une volonté de prise en charge expectative plus prononcée.

3.2.1.2 Etat néonatal

Le poids de naissance médian des nouveaux nés de l'étude que nous avons menée est plus faible dans notre étude que dans l'étude princeps, que la prééclampsie se complique ou non et cette valeur est également significativement plus faible dans les deux études en cas de complications de la prééclampsie.

Tableau 5. Rappel des poids de naissances en l'absence ou en présence de complications dans les deux études

Etude Port Royal		Etude canadienne	
Pas de complications	Complication(s)	Pas de complication	Complication(s)
2245 g	1188 g	2685 g	1938 g

De plus le taux de PAG sévère à la naissance, même s'il n'est pas significativement plus élevé en cas de complications est plus que doublé qu'il survienne ou non une complication de la prééclampsie dans notre étude par rapport à l'étude princeps.

Ceci semble indiquer que les nouveau-nés de femmes prééclamptiques de la maternité de Port Royal sont plus souvent petits pour l'âge gestationnel ou en retard de croissance intra-utérin. Ce facteur est un déterminant de la gravité de la prééclampsie. Ainsi, tout comme nous l'avons explicité pour l'âge gestationnel d'éligibilité, notre population d'étude est certainement composée de femmes souffrant de prééclampsies plus sévères que la population de l'étude princeps.

La mortalité néonatale des nouveau-nés issus des femmes prééclamptiques que nous avons incluses est presque multipliée par 5 en cas de complication dans notre étude par rapport à l'étude canadienne. Celle-ci est également, dans notre étude, significativement plus élevée en cas de complication de la prééclampsie et ce résultat reflète probablement, entre autres, les différences relevées en terme de poids de naissance et de nouveaux nés PAG sévères.

3.2.1.3 Mesures cliniques et biologiques

Alors que dans l'étude princeps en cas de complications, la pression artérielle, la protéinurie par bandelette urinaire et la mesure des ASAT sanguins étaient significativement augmentés tandis que la numération plaquettaire était significativement diminuée, dans notre étude qui incluait le syndrome HELLP comme complication de la prééclampsie, seule la numération plaquettaire était significativement plus basse en cas de complications et la mesure des ASAT sanguins significativement plus haute. Ces deux dernières mesures sont celles qui entrent dans le calcul du score PIERS et nous pensions à tort que nous pourrions reproduire les performances du modèle.

3.2.2 Comparaison des complications des femmes prééclamptiques

3.2.2.1 Taux de complications

Dans l'intervalle de 48 heures après l'éligibilité, il était survenu au moins une complication sévère de la prééclampsie chez 16% des femmes incluses dans notre étude alors qu'il était survenu au moins une complication sévère de ce syndrome chez 5 % des femmes incluses dans l'étude princeps.

Sept jours après l'éligibilité, ces taux de complications sont respectivement de 27% et 10%

Enfin, le taux de complications graves de la prééclampsie dans notre population d'étude à tout moment était de 33% contre 13% dans l'étude princeps.

Tableau 6. Rappel des taux de complications à 48 heures, à 7 jours et à tout moment dans les deux études

Complications dans l'étude Port Royal			Complications dans l'étude princeps		
48 heures	7 jours	A tout moment	48 heures	7 jours	A tout moment
16%	27%	33%	5%	10%	13%

Les femmes incluses dans notre étude ont donc développé plus fréquemment une complication de la prééclampsie que les femmes incluses dans l'étude princeps et cela tend également à montrer que notre population cible correspond à une population à plus haut risque d'aggravation de la prééclampsie que la population de l'étude canadienne.

3.2.2.2 Les complications les plus fréquentes sont hématologiques

Deux complications sévères parmi les quatre les plus fréquentes concernent le système hématologique et se retrouvent dans les deux études : il s'agit de la transfusion et de la thrombopénie sévère. Ces complications représentaient respectivement 11,6% et 10,9% du total relevé dans notre étude contre 32,6% et 15,3% des complications dans l'étude princeps.

Les troubles hématologiques de la prééclampsie peuvent amener celle-ci à se compliquer d'un syndrome HELLP.

3.2.2.3 Le syndrome HELLP

Alors que le syndrome HELLP complique, selon les études, 5 à 20% des prééclampsies (1), celui-ci a aggravé 17,5% des grossesses de femmes prééclamptiques ayant accouché à Port Royal en 2012 ou 2013 contre seulement 2,6% des grossesses de l'étude princeps.

Ce résultat, que nous expliquons notamment par le nombre important de transfert vers la maternité Port Royal de femmes dont la prééclampsie se complique de ce syndrome, illustre l'idée que notre population de femmes prééclamptiques comporte des risques majorés de développer certaines complications sévères de la prééclampsie et justifie notre choix de conserver ce syndrome dans la liste de celles-ci.

3.2.3. Performance du modèle fullPIERS dans notre population

Rappelons qu'un seuil du score PIERS optimal de 2,5 permettait d'obtenir un test avec une sensibilité - taux de femmes identifiées à raison comme étant à risque de complications - de 67,6 % et une spécificité – taux de femmes identifiées à raison comme n'étant pas à risque de complication - de 75,8 % alors qu'en fixant un seuil à 5,0 l'équipe de l'étude princeps obtenait un test avec une sensibilité de 75 % et un taux de faux positifs de 16%. Or, un bon test de dépistage, en l'occurrence des complications de la prééclampsie, doit permettre un bon compromis entre sensibilité élevée (dépister le plus grand nombre de femmes à risque réel de complications) et spécificité élevée (éviter les prises en charges interventionnistes chez des femmes chez qui la prééclampsie ne se compliquera pas sévèrement).

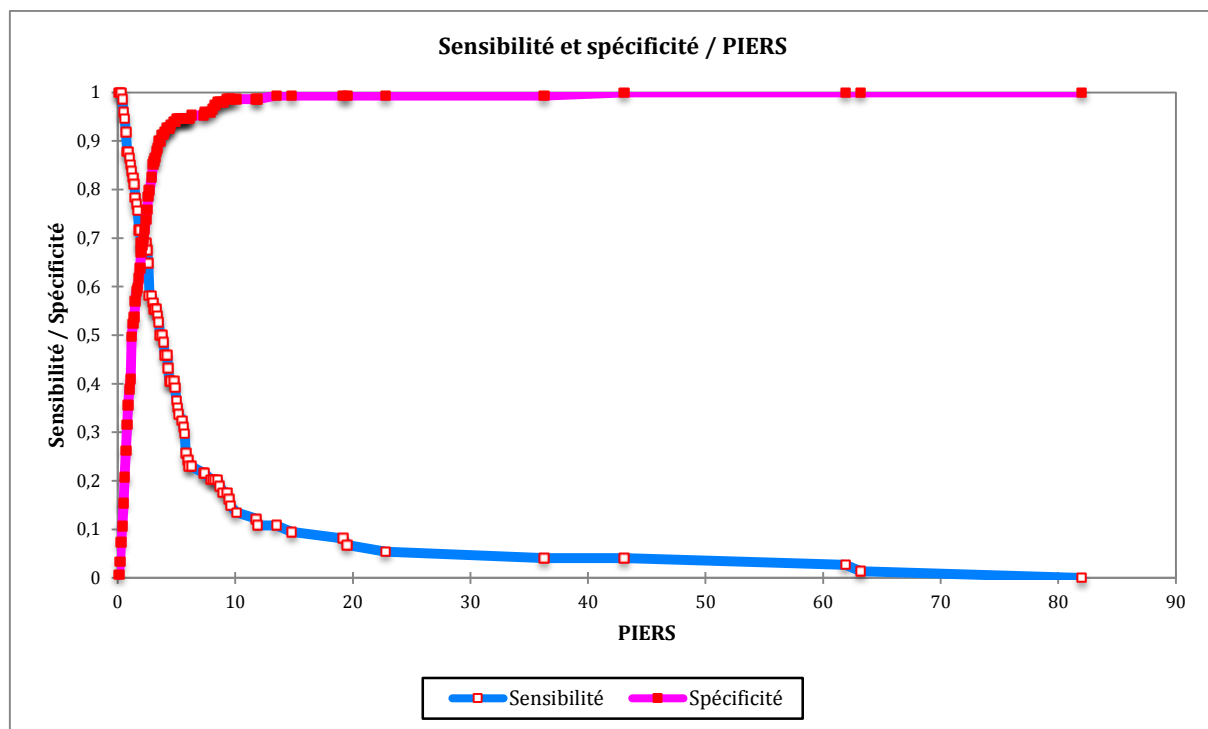


Figure 4. Sensibilité et Spécificité du test PIERS dans notre population en fonction du score seuil

Avec ce seuil optimal, notre test présentait également une valeur prédictive positive – probabilité que la prééclampsie s’aggrave quand le score PIERS était supérieur à 2,5 – de 58,1% et une valeur prédictive négative – probabilité que la prééclampsie ne s’aggrave pas quand le score était inférieur à 2,5 – de 82,5%. Cela signifie donc que pour ce seuil optimal du score PIERS, nous pourrions, en pratique clinique, dire qu’il y a 6 chances sur 10 qu’une femme ayant un score supérieur à 2,5 ait une prééclampsie qui s’aggrave sévèrement et qu’il y a 8 chances sur 10 que la prééclampsie d’une femme ayant un score inférieur à 2,5 ne se complique pas sévèrement. En d’autres termes, ce test n’est pas envisageable comme test diagnostique des complications de la prééclampsie dans notre population d’étude avec ce seuil optimal car, en pratique clinique il ne nous permettrait d’identifier que 6 femmes sur 10 avec un risque réel de complications sévères. De plus il nous ferait penser, à tort, que 2 femmes sur 10 ayant un score inférieur à 2,5 ne sont pas à risque de complication sévère dans la semaine qui suit leur hospitalisation pour prééclampsie ou qui suit le développement de cette pathologie chez une femme déjà hospitalisée. Il n’est donc pas utilisable comme test de dépistage fiable dans notre population d’étude non plus.

Rappelons que les complications envisagées sont graves, potentiellement invalidantes et qu'un test auquel nous pourrions nous fier doit pouvoir stratifier efficacement notre population et séparer les femmes à risque modéré de complications sévères d'une part et les femmes à risque élevé de ces mêmes complications d'autre part.

Le modèle fullPIERS n'est donc pas utilisable dans notre population de femmes prééclamptiques de la maternité de Port Royal mais ceci est sans doute en rapport avec la sous population de femmes prééclamptiques plus à risque dans notre maternité que dans l'échantillon de l'étude princeps.

3.2.4 Performance du modèle fullPIERS et autres pistes de recherche dans la littérature

Dans la littérature, nous ne retrouvons que peu de tentatives de proposer une validation externe de ce modèle pourtant prometteur.

Cependant les résultats d'une étude nous ont particulièrement intéressés. En effet, l'équipe du Professeur Payne a montré qu'avec des données recueillies dans les 6h après éligibilité auprès de 1829 patientes l'analyse de la courbe ROC de la performance du modèle fullPIERS leur permettait d'obtenir une aire sous la courbe de 0,76 et qu'avec des données recueillies dans les 24 h après éligibilité auprès de 1891 patientes cette aire était de 0,81. La performance du modèle fullPIERS était donc moindre dans leur étude que dans l'étude princeps mais les données étaient collectées sur un laps de temps différent (15).

Avec un score PIERS de 10 la sensibilité du test était de 44%, sa valeur prédictive positive de 24,4% et sa valeur prédictive négative de 96,9% mais le taux de complications 48 heures après éligibilité était de 5% tout comme dans l'étude princeps donc trois fois plus faible que la nôtre (16%), ce qui tend à montrer que non seulement notre population d'étude est différente de celle de l'étude princeps mais aussi de celle de cette étude. Ainsi cela renforce l'idée que la population de femmes prééclamptiques de la maternité de Port Royal est une sous population à risque augmenté de complications sévères de la prééclampsie par rapport à celui de la population générale.

Une équipe australienne a réalisé une étude qui tendait à montrer qu'il était possible de prédire l'évolution d'une prééclampsie à risque modéré de complication vers une

prééclampsie à haut risque de complication. Cette étude portait sur les femmes incluses dans l'essai contrôlé randomisé HYPITAT, qui cherche à répondre à la question : doit-on préférer l'expectative à l'induction du travail chez les femmes prééclamptiques à risque modéré de complication entre 36 et 41 SA ? Après une analyse multivariée les variables significativement associées à la complication d'une prééclampsie étaient la nulliparité, l'âge maternel, l'âge gestationnel, l'avortement au cours d'une précédente grossesse, la pression artérielle systolique et diastolique, la protéinurie, l'hémoglobinémie, la numération plaquettaire, l'uricémie, et le taux sanguin d'ALAT. Toutes ces variables ont été incluses dans le modèle final et le test ainsi obtenu a montré des performances discutables avec une aire sous la courbe de 0,71. Or, le taux de complications graves enregistré dans cette population, même si la liste de ces complications diffère de la nôtre, était élevé (34,7%) et malgré un âge gestationnel d'éligibilité plus restreint que dans notre étude cela confirme l'idée que le modèle fullPIERS ne serait pas utilisable auprès d'une population à plus haut risque de complications (16).

Enfin, faisons une dernière remarque sur le miniPIERS, un équivalent du modèle fullPIERS créé également par l'équipe du Professeur P. Von Dadelszen dont l'objectif est de proposer un risque de complications graves de la prééclampsie sur des variables cliniques (signes et symptômes) exclusivement pour les structures n'étant pas de type 3. Si certaines équipes comme celle du Dr. Thangaratnam ont pu montrer que l'évaluation clinique d'une patiente prééclamptique était pertinente pour désigner celles à risque élevé de complication (17), la seule tentative de validation externe du miniPIERS que l'on a pu retrouver indique que ce second modèle présente également des failles. Celui-ci ne serait pas adapté aux structures ayant des ressources moindres à cause des différences notables dans la pratique clinique. De plus, la prévalence des complications maternelles interférerait, comme dans notre étude, avec les performances des modèles fullPIERS et miniPIERS. En effet, dans cette dernière étude de janvier 2015, le taux de complications de la prééclampsie 48 heures après l'éligibilité atteignait 14% dans une population cible comportant 475 femmes prééclamptiques et était donc comparable au nôtre (16%) tout comme l'aire sous la courbe retrouvée : 0,77 et 0,765 dans notre étude (18).

Cela confirme nos résultats et l'idée que le modèle fullPIERS ne serait pas utilisable dans des populations à haut risque de complications.

3.3 Points forts et limites et biais de notre étude

3.3.1 Points forts de notre étude

Tout d'abord un point fort de notre étude est qu'il n'existe, à notre connaissance, que très peu d'autres tentatives de validation externe de ce modèle respectant les modalités de recueil des données nécessaire au calcul du score PIERS sur 48 heures pour les confronter à la survenue de complications graves de la prééclampsie parmi la liste établie.

Ensuite, nous nous sommes attachés à respecter la méthodologie de l'étude princeps afin de fournir une réponse fiable à la question que nous nous sommes posé en premier lieu : le modèle fullPIERS est-il utilisable dans nos maternités et son utilisation va-t-elle nous apporter le même bénéfice que celui explicité par l'équipe canadienne ?

Enfin, cette étude fournit une réponse intéressante et détaillée concernant cette question : les performances du modèle fullPIERS ne sont pas reproductibles à la maternité de Port Royal et ceci très probablement parce que la population de femmes prééclamptiques de notre maternité est à plus haut risque de complication que celle de l'étude princeps.

3.3.2 Limites et biais de notre étude

3.3.2.1 Limites et complexité de notre étude

Notre étude est rétrospective ce qui la classe dans un niveau de preuve 4. L'étude princeps était, elle, prospective et la pertinence de ces résultats ne saurait être totalement remise en cause dans ce mémoire. De plus, la taille de la population cible de l'étude dont nous nous inspirons est presque dix fois plus importante que la nôtre (2023 patientes contre 223 dans notre étude).

Enfin, même si les deux travaux n'ont inclus que des patientes hospitalisées en maternité de type 3, notre étude était unicentrique alors que l'étude canadienne était multicentrique ce qui renforce la pertinence de ces résultats.

Une autre limite de cette étude concerne le recueil rétrospectif des données. En effet, même s'il est vrai que la plupart des variables recherchées se retrouvaient facilement, nous avons rencontré des difficultés à obtenir la saturation pulsée en oxygène des patientes incluses. Cette mesure est rarement indiquée dans les dossiers des patientes de la maternité Port Royal si ce n'est par l'équipe des médecins anesthésistes réanimateurs. Ce facteur entrant dans le calcul du score PIRS, il avait été envisagé par l'équipe princeps une valeur usuelle de SpO₂ de 97 % dont nous sommes fréquemment servies. En cas de dyspnée nous pourrions penser qu'il est probable que la valeur de SpO₂ aurait été diminuée et qu'ainsi les résultats du score PIRS auraient été modifiés. En recherchant dans notre base de données nous retrouvons 15 patientes ayant présenté une dyspnée soit 6,7% de notre effectif total. 13 de ces patientes ont développé une complication de la prééclampsie mais nous remarquons que seulement 2 d'entre elles ont bénéficié de cette valeur usuelle de 97 % à défaut d'une mesure réelle et que parmi ces 15 patientes seulement 3 d'entre elles présentaient une saturation pulsée en oxygène inférieure à 97%. Ainsi ce facteur bien que discuté ici n'a sans doute pas eu un impact fort sur nos résultats.

Le recueil des variables caractéristiques de nos patientes concernant l'état néonatal de leurs nouveau-nés a également été compliqué. En effet, notre étude étant rétrospective, en cas de transfert de ceux-ci il était difficile d'estimer la survie à 6 semaines de vie. Nous pouvions estimer celle-ci jusqu'à la sortie d'hospitalisation mais, en l'absence de consultation post-natale, ce qui était fréquent, il nous était impossible de connaître l'état des enfants concernés jusqu'à ce délai.

Revenons également sur une limite qui concerne la liste des complications graves de la prééclampsie utilisée. Comme nous l'avons expliqué nous avons adjoint à celle-ci le syndrome HELLP. Celui-ci étant donc un critère d'inclusion et une complication dans notre étude. Nous avons expliqué dans nos résultats que même en ne prenant pas en compte le syndrome HELLP comme complication de la prééclampsie notre taux d'aggravation sévère de ce syndrome restait élevé et cette limite n'a donc pas invalidé nos résultats.

Pour finir, une dernière limite des résultats de notre étude concerne le taux d'enfants PAG sévères significativement associé à une complication de la prééclampsie dans notre étude alors qu'il ne l'est pas dans l'étude princeps. Ce résultat est en effet entaché d'une limite. Afin de prouver que le modèle fullPIERs était utilisable en France nous avons utilisé la courbe de l'association AUDIPOG pour évaluer le percentile des poids de naissance des enfants issus des grossesses étudiées alors que dans l'étude princeps, la courbe utilisée diffère. Les variations en termes de taux d'enfants PAG sévères constatées ne peuvent être attribuées à cette différence mais il nous paraissait important de la souligner.

Nous aimerions pour finir expliquer que le travail de recueil rétrospectif des complications nécessitait la lecture attentive de l'intégralité des 223 dossiers de femmes incluses c'est-à-dire leur dossier complet d'hospitalisation, leur dossier d'accouchement et un éventuel dossier post-partum. Cette étude était longue et cela constitue une limite de notre travail car nous espérions pouvoir le réaliser de façon multicentrique ce pourquoi nous n'avions pas assez de temps.

3.3.2.2 Biais de notre étude

Le principal biais de notre étude tient dans son caractère unicentrique et dans la durée relativement courte de recrutement des dossiers qu'elle couvre. En effet, celle-ci ne se concentrant que sur les patientes de la maternité de Port Royal sur deux années seulement (2012 et 2013) il n'a été possible d'inclure que 223 dossiers.

Ce biais est donc un premier biais de recrutement qui limite les dossiers étudiés à la fois par leur nombre et par le risque de complication de la prééclampsie retrouvé car la maternité de Port Royal est une maternité de type 3 de référence et de nombreuses femmes incluses dans notre étude étaient en réalité transférée d'autres maternité, la complexité de leur état ne permettant pas une prise en charge optimale dans l'hôpital qui les avait hospitalisées en premier lieu.

Ceci pourrait expliquer le taux important de complications sévères de la prééclampsie que nous avons enregistré.

Un second biais de recrutement réside dans la définition de la prééclampsie appliquée dans nos critères d'inclusion. Rappelons en effet que nous avons inclus les femmes souffrant de trois « types » de prééclampsie. Tout d'abord, les femmes dont la

grossesse se compliquait d'une prééclampsie au sens le plus classique du terme à savoir une hypertension artérielle définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg (au moins une mesure à deux reprises à 4 heures d'intervalle et ce, après 20 semaines d'aménorrhée) associée à une protéinurie supérieure ou égale à 2+ (« croix ») sur bandelette urinaire et/ou supérieure ou égale à 300 mg par 24 heures. Cette définition était également retenue dans l'étude princeps. Ensuite, nous avons inclus les femmes dont la grossesse se compliquait d'une prééclampsie surajoutée. Nous l'avons définie comme la survenue gestationnelle d'une protéinurie compliquant une hypertension artérielle chronique tandis que dans l'étude princeps la prééclampsie surajoutée était définie comme une prééclampsie plus sévère (pressions artérielles se dégradant avec une valeur systolique supérieure à 170 mmHg ou une valeur diastolique supérieure à 120 mmHg nécessitant un traitement par molécules antihypertensives associées à une protéinurie ou une hyperuricémie de survenue récente) que nous pensions associée plus souvent à des complications. Enfin nous avons inclus les patientes souffrant de syndrome HELLP tout comme l'équipe canadienne mais nous n'avons pas inclus comme eux les patientes dont la prééclampsie se définissait par une hypertension artérielle associée à une hyperuricémie, cette définition n'étant pas usuelle dans nos maternités.

En essayant d'évaluer l'impact sur nos résultats de ces divergences de définition nous nous sommes rendus compte que les différents « types » de prééclampsie n'étaient pas tous significativement associés à une complication et ce différemment dans les deux études.

En effet, le syndrome HELLP était plus fréquemment associé à la survenue de complications même si dans notre étude il en était effectivement une ($p = 8,0 \cdot 10^{-8}$ dans l'étude princeps et $p < 0,0001$ dans notre étude). La prééclampsie surajoutée n'était jamais significativement associée à la survenue de complications dans les deux études malgré les différences de définition explicitées. L'hypertension artérielle associée à une hyperuricémie était quant à elle significativement associée à la survenue de complications dans l'étude princeps ($p = 8,9 \cdot 10^{-5}$). Ces résultats montrent d'une part que les femmes incluses dans notre étude pour une hypertension artérielle associée à une protéinurie sont plus à risque de complications que celles incluses dans l'étude princeps et d'autre part que si nous avions recruté les femmes présentant une hypertension artérielle et une hyperuricémie nous aurions peut-être encore augmenté

notre taux de complications. Cela confirme que notre population est plus à risque de complication de la prééclampsie que la population de l'étude princeps.

3.3.2.3 Validité externe et interne de nos résultats

Les limites et biais évoqués précédemment grèvent la validité externe de nos résultats. En effet ceux-ci ne sont ni généralisables à l'ensemble des maternités françaises ni aux maternités de type 3, en particulier au vu du taux surprenant de complications sévères relevées. Cependant ces résultats permettent d'envisager une première faille du modèle fullPIERS : un taux de complications sévères important semble diminuer ses performances.

Il nous est difficile de nous prononcer sur la validité interne de nos résultats. Comme nous l'avons souligné, très peu d'études proposent une validation externe du modèle fullPIERS mais, comme expliqué précédemment nos résultats en faveur d'une performance diminuée du score PIERS pour prédire les complications de la prééclampsie se retrouvent dans l'étude d'une équipe canadienne quand le taux de complications sévères de la prééclampsie augmente dans la population cible (18).

3.4 Implications et perspectives

Une première perspective de travail est de compléter notre étude en la reproduisant dans la maternité de type 3 du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. En effet, notre travail constitue une première validation externe du modèle fullPIERS et nous souhaitons pouvoir renforcer sa puissance afin de valider nos résultats et d'envisager une publication scientifique de qualité.

Comme souligné dans notre introduction, l'une des avancées actuelle les plus pertinentes concerne la mise en place d'un ratio capable non seulement de prédire l'aggravation de la prééclampsie mais aussi et surtout son diagnostic précoce, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes de la prééclampsie au premier rang desquels sont l'hypertension artérielle et la protéinurie, ainsi que celui du retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ce ratio, sFlt-1/PIGF, est en effet un outil prometteur pour lequel une étude prospective est actuellement mise en place en France. Celle-ci sera

également l'occasion d'intégrer le score PIERS pour en permettre une étude également prospective et donc plus pertinente.

Conclusion

L'objet de ce mémoire était de proposer une première validation externe du modèle fullPIERS, un modèle de prédiction des complications maternelles de la prééclampsie crée et validé par l'équipe canadienne du Professeur P. Von Dadelszen. Les performances de cet outil laissent entrevoir un bénéfice certain. En effet, pouvoir prédire le risque de complications maternelles de la prééclampsie dans un intervalle restreint de 48 heures après l'admission, faute de ne pouvoir aujourd'hui prédire la survenue de ce syndrome, serait un avantage considérable pour guider les conduites à tenir des soignants de nos maternités.

Notre étude rétrospective et unicentrique portant sur les dossiers de la maternité de Port Royal montre que l'intégration d'un outil comme le score PIERS du modèle fullPIERS dans une population comme celle de notre maternité, à haut risque de développer des complications graves de la prééclampsie, ne semble pas pertinente car il manque de sensibilité et de spécificité. Dans notre échantillon d'étude restreint, le score PIERS n'est en effet pas un test « sécurisé » car il présente une mauvaise valeur prédictive négative ne nous permettant pas de nous assurer qu'une femme avec un score faible n'est pas à risque de complications. De même, sa valeur prédictive positive n'est pas satisfaisante et elle ne nous permet pas d'être certain qu'une femme avec un score élevé développera bien une complication de sa prééclampsie.

Notre travail permet cependant d'identifier la population des femmes prééclamptiques de la maternité de Port Royal comme une population à risque majoré de développer des complications graves de ce syndrome et ceci renforce la pertinence d'études futures portant sur des outils comme le rapport sFlt-1/PIGF permettant non seulement de prédire l'aggravation potentielle de cette pathologie mais aussi d'établir un diagnostic précoce de la maladie, avant même ses premiers signes cliniques.

Bibliographie

- (1) Dubar, G., T. Rackelboom, V. Tsatsaris, and A. Mignon. Prééclampsie. Éclampsie. *EMC - Anesthésie-Réanimation* 9, no. 2 (July 2012): 1–18.
- (2) Institut national de veille sanitaire. La mortalité maternelle en France : bilan 2001-2006. *Bull Épidémiol Hebd* 2010;(n.º2-3).
- (3) Duckitt, Kirsten, and Deborah Harrington. Risk Factors for Pre-Eclampsia at Antenatal Booking: Systematic Review of Controlled Studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330, no. 7491 (March 12, 2005): 565.
- (4) L. Doridot, L. Châtre, A. Ducat, J.-L. Vilotte, A. Lombès, C. Méhats, S. Barbaux, R. Calicchio, M. Ricchetti, and D. Vaiman. Nitroso-Redox Balance and Mitochondrial Homeostasis Are Regulated by STOX1, a Pre-Eclampsia-Associated Gene. *Antioxidants & Redox Signaling* 21, no. 6 (August 20, 2014): 819–34.
- (5) Maynard, Sharon E., and S. Ananth Karumanchi. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars in Nephrology* 31, no. 1 (January 2011): 33–46.
- (6) Zhou, C. Chenyi, R. A. Irani, Y. Zhang, S. C. Blackwell, T. Mi, J. Wen, H. Shelat, and al. Angiotensin Receptor Agonistic Autoantibody-Mediated Tumor Necrosis Factor-Alpha Induction Contributes to Increased Soluble Endoglin Production in Preeclampsia. *Circulation* 121, no. 3 (January 26, 2010): 436–44.
- (7) Sacks, G., I. Sargent, and C. Redman. Innate Immunity in Pregnancy. *Immunology Today* 21, no. 4 (April 2000): 200–201.
- (8) Stepan, H., I. Herraiz, D. Schlembach, S. Verlohren, S. Brennecke, F. Chantraine, E. Klein, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF Ratio for Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia in Singleton Pregnancy: Implications for Clinical Practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 45, no. 3 (March 2015): 241–46.

- (9) P. Von Dadelszen, B. Payne, J. Li, J. M. Ansermino, F. Broughton Pipkin, A.-M. Côté, M. Joanne Douglas, and al. Prediction of Adverse Maternal Outcomes in Pre-Eclampsia: Development and Validation of the fullPIERS Model. *Lancet* 377, no. 9761 (January 15, 2011): 219–27.
- (10) Sibai, B. M. The HELLP Syndrome (hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets): Much Ado about Nothing? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 162, no. 2 (February 1990): 311–16.
- (11) has-sante.fr (15 mars 2015), <http://www.has-sante.fr>
- (12) audipog.net (28 mars 2015), <http://www.audipog.net>
- (13) sehati.org (28 mars 2015), <http://sehati.org>
- (14) Perneger, T., and A. Perrier. “Analyse d’un test diagnostique : courbe ROC, ou « receiver operating characteristic ».” <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/data/revues/07618425/00210002/398/>, April 17, 2008. <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/144229/resultatrecherche/3>.
- (15) B. Payne, S. Hodgson, Ja. Hutcheon, K. Joseph, J. Li, T. Lee, L. Magee, Z. Qu, P. von Dadelszen, and al. for the PIERS Study Group. Performance of the fullPIERS Model in Predicting Adverse Maternal Outcomes in Pre-Eclampsia Using Patient Data from the PIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Cohort, Collected on Admission: Performance of fullPIERS with Patient Data on Admission. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120, no. 1 (January 2013): 113–18.
- (16) K. Van der Tuuk, C. M. Koopmans, H. Groen, J. G. Aarnoudse, P. P. van den Berg, J. J. van Beek, F. J. A. Copraij, et al. Prediction of Progression to a High Risk Situation in Women with Gestational Hypertension or Mild Pre-Eclampsia at Term. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 51, no. 4 (August 2011): 339–46.

- (17) S. Thangaratinam, I. D. Gallos, N. Meah, S. Usman, K. M. K. Ismail, K. S. Khan, and TIPPS (Tests in Prediction of Pre-eclampsia's Severity) Review Group. How Accurate Are Maternal Symptoms in Predicting Impending Complications in Women with Preeclampsia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 90, no. 6 (June 2011): 564–73.
- (18) Ukah, Ugochinyere Vivian. “[247-POS]: Preliminary External Validation of the fullPIERS Risk Prediction Model for Women with Pre-Eclampsia Using the miniPIERS Dataset. *Pregnancy Hypertension* 5, no. 1 (January 2015): 124–25.

Annexes

Annexe I : Grille de recueil

Recueil PIERS

NIP	
Numéro Archives	

☐ Inclusion

☐ Exclusion.....Motif :.....

- 1) 1ère hospitalisation en travail spontané
- 2) Complication PE avant recueil
- 3) Définition non conforme

☐ Gestité (comprenant cette grossesse) :.....

☐ Grossesse :.....

☐ Parité (avant l'issue de cette grossesse si prééclampsie de début anténatal après si prééclampsie de début post-natal et naissance d'un enfant viable) :.....

- 1) Singleton
- 2) Gémellaire
- 3) Triple

☐ Prééclampsie :.....Type :.....

- 1) Antépartum
- 2) Postpartum

- 1) HTA + Protéinurie
- 2) HELLP syndrome
- 3) Prééclampsie surajoutée

☐ Age gestationnel à l'éligibilité (SA) :.....

☐ Age maternel au terme prévu (années pleines) :.....

☐ Tabagisme pendant cette grossesse (Oui/Non) :.....

A rechercher dans un intervalle **STRICT** de 48 heures après l'éligibilité

- ☐ **Protéinurie** par bandelette urinaire (g/l) **MAXIMALE** :.....
- ☐ Pression artérielle **systolique** (mmHg) **MAXIMALE** :.....
- ☐ Pression artérielle **diastolique** (mmHg) **MAXIMALE** :.....

Valeurs **MINIMALES**

- ☐ **Hémoglobine** (g/l) **MINIMALE**
.....
- ☐ **Plaquettes** (G/l) **MINIMALE**
.....
- ☐ **TP** (%) **MINIMALE**
.....

Valeurs **MAXIMALES**

- ☐ **ASAT** (UI/l) **MAXIMALE**
.....
- ☐ **Créatinine** (μmol/l) **MAXIMALE**
.....
- ☐ **Uricémie** (mg/l) **MAXIMALE**
.....
- ☐ **Protéinurie** des 24 h (g/l)
MAXIMALE
.....

- ☐ Douleur(s) thoracique(s) et/ou dyspnée(s) (Oui/Non) :.....
- ☐ SpO2 **MINIMALE** (à défaut d'une mesure prendre 97%) :.....

PRISE EN CHARGE (la patientes a-t-elle été traité par ou a-t-elle subi l'intervention désignée)

- ☐ **Anti-HTA** (Oui/Non) :.....
- ☐ **Corticoïdes** (Oui/Non) :.....
- ☐ **MgSO4** (Oui/Non) :.....

- ☐ **Déclenchement** avant travail (Oui/Non) :.....
- ☐ **Césarienne** AVANT TRAVAIL (Oui/Non) :.....

- ☐ Temps total et cumulé d'hospitalisation pour prééclampsie en jours (que la prééclampsie soit le diagnostic principal ou secondaire) :.....

ISSUES

- ☐ **Terme** de l'accouchement (SA) :.....
- ☐ **Intervalle** éligibilité/accouchement (jours) :.....

FŒTUS/NOUVEAU-NÉ

- ☐ **MFIU** (>500 g ou > 22 SA) :.....
- ☐ **Mort néonatale** (< 28 jours) :.....
- ☐ **Décès** < 6 S ou avant sortie Hôpital :.....

- ☐ **Poids de naissance** (g) **< 3° percentile** (Oui/Non)
- ☐ **Sexe** (F = Fille/G = Garçon)
- ☐ **Percentile correspondant** (Courbe Audipog) :.....
- ☐ Poids de naissance

- COMPLICATIONS MATERNELLES de la prééclampsie parmi la liste suivante
(Oui : Numéro(s)/Non : 0)

Survenue(s) dans les 48 h	Survenue(s) dans les 7 j	Survenue(s) à tout moment

<u>Atteinte du système nerveux central</u>	<u>Atteinte du système cardiorespiratoire</u>
1) Éclampsie 2) Score de Glasgow < 13 3) AVC 4) Attaque ischémique transitoire 5) Cécité corticale ou décollement rétinien 6) Encéphalopathie postérieure réversible/Press syndrome	7) Recours à un support inotrope positif 8) Usage d'un 3 ^{ème} antihypertenseur parentéral 9) Infarctus du myocarde 10) SpO ₂ < 90% 11) FiO ₂ ≥ 50% pendant une durée supérieure à 1 heure 12) Intubation (hors césarienne) 13) Œdème Aiguë du Poumon
<u>Hématologie</u>	<u>Atteinte du système hépatique</u>
14) Transfusion de tout produit dérivé du sang 15) Numération plaquettaire < 50 G/l (sans transfusion)	16) Dysfonction hépatique 17) Hématome sous capsulaire du foie
<u>Atteinte du système rénale</u>	<u>Autres</u>
18) Insuffisance rénale aiguë modérée (créatininémie > 150 µmol/l SANS pathologie rénale préexistante) 19) Insuffisance rénale aiguë sévère (créatininémie > 200 µmol/l ; AVEC pathologie rénale préexistante) 20) Recours à une Dialyse	21) HRP 22) Ascite 23) Paralysie faciale 24) Décès maternel 25) HELLP Syndrome

- Calcul PIERs (utiliser le PIERs WEBSITE <http://piers.cfri.ca/PIERSCalculatorH.aspx>)

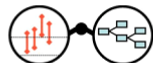
PIERs =

Annexe II : Site Web du modèle fullPIERS



Home
Researchers
Resources
Links
Contact Us
PIERS Calculator

Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk (PIERS)



PIERS Calculator

SI units

Imperial units

Gestational age (at delivery, if *de novo* postpartum pre-eclampsia):

weeks days

Did the patient have chest pain or dyspnoea? -- Select one --

SpO₂* (use 97% if unknown): %

Platelets ($\times 10^9/L$):

Creatinine ($\mu\text{mol/L}$):

AST (U/L):

* - Oxygen saturation by pulse oximetry

Probability of adverse maternal outcomes: %

Calculate

The PIERS model was developed and validated in 8 tertiary perinatal units, internationally. It is intended for use by clinicians as a tool to stratify risk for adverse maternal outcomes within 48hrs of admission to hospital with pre-eclampsia. For the purpose of the model, pre-eclampsia is defined as:

i) blood pressure (BP) $\geq 140/90\text{mmHg}$ (at least one component, twice, $\geq 4\text{hr}$ apart, after 20 weeks' gestation) and either proteinuria ($\geq 2+$ by dipstick, $\geq 0.3\text{g/d}$ by 24hr urine collection, or $\geq 30\text{mg/mmol}$ by spot urinary protein : creatinine ratio) or hyperuricaemia (greater than local upper limit of normal for non-pregnancy), or

ii) HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet syndrome) even in the absence of hypertension or proteinuria, or

iii) superimposed pre-eclampsia, defined as pre-existing hypertension with accelerated hypertension, new proteinuria, or new hyperuricaemia.

This model has been developed and initially validated but further external validation is required. This model is not meant to replace routine clinical assessment and surveillance strategies, and should be used with caution. For more information on the development of the model and its use, please read [the outcome definition](#), and [the full description of statistical methods](#) hosted on this website.

The tool below utilizes the PIERS model to calculate the probability of adverse maternal outcomes. For information on the PIERS model, please [click here](#).

Annexe III : Caractéristiques de la population de l'étude princeps

	Women with adverse outcomes (n=261)	Women without adverse outcomes (n=1762)	p value
Demographic characteristics (within 48 h of eligibility)			
Maternal age at EDD (years)	31 (27-35)	31 (27-36)	0.68
Gestational age at eligibility (weeks)	33.9 (30.0-36.6)	36.3 (33.4-38.3)	8.2×10^{-29}
Gestational age at eligibility <34 weeks	133 (51%)	503 (29%)	3.3×10^{-12}
Multiple pregnancy	36 (14%)	156 (9%)	0.02
Parity ≥ 1	72 (28%)	509 (29%)	0.71
Smoking during this pregnancy	26 (10%)	223 (13%)	0.26
Pre-eclampsia description			
Hypertension and proteinuria	178 (68%)	1164 (66%)	0.53
Hypertension and hyperuricaemia	21 (8%)	303 (17%)	8.9×10^{-5}
HELLP without hypertension or proteinuria	23 (9%)	29 (2%)	8.0×10^{-8}
Superimposed pre-eclampsia	39 (15%)	266 (15%)	1.0
Clinical measures (within 48 h of eligibility)			
Peak blood pressure			
Mean arterial pressure (mm Hg)	123 (116-133)	120 (113-129)	5.2×10^{-5}
Systolic blood pressure (mm Hg)	170 (155-181)	160 (150-175)	1.7×10^{-6}
Diastolic blood pressure (mm Hg)	104 (98-112)	101 (97-110)	0.02
Worst dipstick proteinuria (+)	3 (1-4)	2 (trace-3)	6.7×10^{-11}
Lowest platelet count ($\times 10^9$ per L)	170 (121-230)	194 (153-243)	2.8×10^{-6}
Highest aspartate transaminase (U/L)	31 (22-51)	26 (20-36)	4.5×10^{-7}
Interventions			
Corticosteroid administration	114 (44%)	436 (25%)	5.8×10^{-10}
Antihypertensive drugs administered	214 (82%)	1167 (66%)	6.9×10^{-8}
MgSO ₄ administered	161 (62%)	529 (30%)	4.7×10^{-22}
Pregnancy outcomes			
Admission-to-delivery interval, all cases (days)	2 (1-6)	2 (1-5)	0.14
Admission-to-delivery interval, <34 th weeks (days)	4 (1-9)	5 (2-16)	0.01
Gestational age at delivery (weeks)	34.7 (30.7-37.0)	37.0 (34.6-38.7)	8.2×10^{-29}
Birthweight (g)	1938 (1189-2750)	2685 (1935-3300)	4.5×10^{-18}
Birthweight lower than third percentile*	22 (8%)	143 (8%)	0.90
Intrauterine fetal death, $\geq 20^{\text{th}}$ weeks or ≥ 500 g	4 (2%)	16 (1%)	0.31
Neonatal death, before 28 days	5 (2%)	15 (1%)	0.17
Infant death before hospital discharge or 6 weeks	7 (3%)	19 (1%)	0.07
Data are median (IQR) or number (%). EDD=expected date of delivery. HELLP=haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets. *Data from Kramer and colleagues. ²⁸			

Annexe IV : Complications de la prééclampsie survenues chez les patientes de l'étude princeps

	Within 48 h of eligibility	Within 7 days of eligibility	At any time
Total	106 (5%)	203 (10%)	261 (13%)
Maternal death	0	0	0
CNS			
Eclampsia (≥ 1)	6	10	11
Glasgow coma score < 13	1	1	3
Stroke or reversible ischaemic neurological deficit	0	0	1
Transient ischaemic attack	0	1	1
Cortical blindness or retinal detachment	0	0	0
Posterior reversible encephalopathy	0	0	0
Cardiorespiratory			
Positive inotropic support	0	0	3
Infusion of a third parenteral antihypertensive drug	0	1	3
Myocardial ischaemia or infarction	1	1	1
SpO ₂ $< 90\%$	11	30	41
$\geq 50\%$ FiO ₂ for > 1 h	12	21	32
Intubation (other than for caesarean section)	1	4	6
Pulmonary oedema	22	52	63
Haematological			
Transfusion of any blood product	28	63	85
Platelet count $< 50 \times 10^9$ per L, with no transfusion	22	36	40
Hepatic			
Dysfunction	9	11	12
Haematoma or rupture	0	0	0
Renal			
Acute renal insufficiency (creatinine $> 150 \mu\text{mol/L}$; no pre-existing renal disease) ³²	3	4	6
Acute renal failure (creatinine $> 200 \mu\text{mol/L}$; pre-existing renal disease) ³²	4	4	4
Dialysis	0	0	1
Placental abruption	15	24	34
Other adverse events			
Severe ascites	1	2	2
Bell's palsy	0	1	1

SpO₂=oxygen saturation (pulse oximetry). FiO₂=fraction of inspired oxygen. *Definitions available on the PIERS study website.

Titre et Résumé

Validation externe du modèle fullPIERS chez les patientes prééclamptiques de la maternité de Port Royal ayant accouché en 2012 ou 2013.

Introduction : Il s'agit d'une validation externe dans une maternité française de type 3 du modèle fullPIERS, un outil de prédiction des complications sévères de la prééclampsie identifiant les femmes à risque après une hospitalisation de 48 heures.

Matériel et méthodes : Un recueil rétrospectif concernant les femmes prééclamptiques ayant accouchées à Port Royal entre 2012 et 2013 nous a permis de comparer notre population à celle de l'étude princeps et de vérifier si les performances du fullPIERS y étaient reproductibles.

Résultats : la prééclampsie de 33% des 223 patientes incluses s'est compliquée sévèrement (contre 13% dans l'étude princeps) et le modèle fut inapte à prédire celles-ci avec autant d'efficacité que dans l'étude princeps (AUC = 0,77 vs AUC = 0,88).

Discussion : les performances divergentes sont sans doute en rapport avec des populations différentes. Le modèle fullPIERS est moins efficient dans une population à haut risque de complications.

Conclusion : l'intégration d'un outil comme le fullPIERS dans une population comme celle de Port Royal ne semble pas pertinente.

Mots-clés : prééclampsie, modèle fullPIERS

Title and Abstract

External validation of the fullPIERS model among preeclamptic patients of the maternity Port Royal who gave birth in 2012 or 2013.

Introduction : This is an external validation in a French tertiary obstetric center of the fullPIERS model, a tool for predicting severe complications of preeclampsia identifying women at risk within 48 h of hospital admission.

Methods : A retrospective collection for women with preeclampsia which have given birth at Port Royal between 2012 and 2013 has allowed us to compare our population with that of the originator study and verify if the fullPIERS's performances were reproducible.

Results : 33% of the 223 patients included got severely complicated preeclampsia (against 13% in the originator study) and the model was unable to predict them as effectively as in the originator study (AUC = 0.77 vs. AUC = 0.88).

Discussion : the divergent performance is probably related to different populations. The fullPIERS model is less efficient in a population at high risk of complications.

Conclusion : the integration of a tool like fullPIERS in a population like Port Royal seems irrelevant.

Keywords : preeclampsia, fullPIERS model